

Universidad del País Vasco

Euskal Herriko Unibertsitatea

eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

Departamento de Pediatría

Pediatría Saila

# **IDENTIFICACIÓN DE LACTANTES MENORES DE 90 DÍAS CON FIEBRE SIN FOCO Y BAJO RIESGO DE INFECCIÓN BACTERIANA INVASIVA**

**Borja Gómez Cortés**

**2019**



***A todos los niños y niñas que son  
atendidos cada día por pediatras***

*“Investigar es ver lo que todo el mundo ha visto y  
pensar lo que nadie más ha pensado”*

Albert Szent-Györgi  
Fisiólogo húngaro  
Premio Nobel de Fisiología o Medicina



Aunque esta página es la última que he escrito de la tesis, debe aparecer al inicio de la misma. En ella quiero agradecer a todas aquellas personas que por uno u otro motivo han hecho posible que pudiera ser escrita.

A Santi Mintegi, director de la tesis, Responsable de Formación e Investigación del Servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital Universitario Cruces, Profesor Titular de la Universidad del País Vasco y sobre todo un apasionado de la investigación. Has sabido contagiar esta pasión a mí y a gran cantidad de profesionales con los que has trabajado. Fuiste la primera persona que me propuso participar en un trabajo de investigación en mi primer año de residencia, hace ya casi 15 años. Curiosamente trataba sobre los lactantes menores de 3 meses con fiebre sin foco...

A Javier Benito, Jefe del Servicio de Urgencias de Pediatría, por tu apoyo y todas las oportunidades que me has brindado para mi crecimiento profesional y personal. Gran jefe y mejor compañero, en los turnos de trabajo y fuera del hospital

A todos mis compañeros del Servicio de Urgencias de Pediatría: pediatras, enfermeras y auxiliares de enfermería. Por vuestra colaboración en los distintos estudios de investigación incluidos en esta tesis y por conseguir que siga disfrutando trabajando en nuestro Servicio.

A todos los MIRes con los que he tenido la suerte de trabajar durante estos años. Gracias especialmente a aquellos que han participado en los estudios incluidos en esta tesis: Andere, Diego, Ana, Natalia, Edurne, Mari, Nerea, Elena, Amaia, Estíbaliz, Lidia, Oihane, Alba, Haydee, Carla, Leire. La gran mayoría de ellos ya pediatras y muchos compañeros míos en el hospital.

A todos los demás pediatras de otros hospitales, nacionales e internacionales, que han participado en los estudios multicéntricos incluidos y sin los cuales habría sido imposible haberlos realizado. Gracias por cambiar la medicina y que podamos atender cada vez mejor a nuestros niños y niñas.

Y dejo para el final los agradecimientos más importantes. A mi familia. A mis padres por su apoyo y su cariño en todos los ámbitos de mi vida. A Natalia, mi faro en los días de tormenta. Y a Álvaro y Nora, mis dos pequeños botes salvavidas. Haría falta otra tesis igual de grande que esta para agradecerlos como os merecéis todo lo que me dais cada día.



# ÍNDICE

<b>SECCIÓN 1: INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
Capítulo 1: Introducción, perspectiva histórica y objetivos de la tesis .....	3
Capítulo 2: Listado de artículos incluidos.....	13
Capítulo 3: Aspectos metodológicos comunes .....	21
<b>SECCIÓN 2: EPIDEMIOLOGÍA ACTUAL DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS INVASIVAS EN LACTANTES FEBRILES MENORES DE 3 MESES DE EDAD... 33</b>	
Capítulo 4: Prevalencia y bacterias causantes de bacteriemia y meningitis bacteriana .....	35
<b>SECCIÓN 3: PREDICTORES CLÍNICOS DE INFECCIÓN BACTERIANA..... 53</b>	
Capítulo 5: Utilidad del Triángulo de Evaluación Pediátrica, la edad y el grado de temperatura como predictores de riesgo de infección bacteriana .....	55
<b>SECCIÓN 4: RENDIMIENTO DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS PARA IDENTIFICAR INFECCIONES BACTERIANAS .....</b>	<b>77</b>
Capítulo 6: Rendimiento de la tira reactiva de orina para identificar infección del tracto urinario .....	79
Capítulo 7: Utilidad del recuento leucocitario, la proteína C reactiva y la procalcitonina para identificar infección bacteriana invasiva.....	107
Capítulo 8: Recomendaciones de realización de examen de líquido cefalorraquídeo.....	141
<b>SECCIÓN 5: LA APROXIMACIÓN SECUENCIAL STEP-BY-STEP..... 167</b>	
Capítulo 9: Utilidad del Step-by-Step para predecir el riesgo de presentar una infección bacteriana invasiva y comparación con otros criterios de riesgo publicados .....	169
<b>SECCIÓN 6: Reflexiones finales..... 209</b>	
Capítulo 10: Resumen de la tesis .....	211
Capítulo 11: Conclusiones generales de la tesis.....	221
Capítulo 12: Perspectivas de investigación .....	225
<b>Listado de referencias .....</b>	<b>237</b>



# SECCIÓN 1

# INTRODUCCIÓN

---



*Capítulo 1:*

*Introducción, perspectiva histórica  
y objetivos de la tesis*



## **Introducción general y relevancia clínica de la fiebre sin foco en pediatría**

Los procesos infecciosos suponen un porcentaje elevado de los motivos de consulta atendidos en pediatría, tanto en los centros de atención primaria como en las urgencias hospitalarias (1-3). Representan además la primera causa de muerte a nivel mundial en niños menores de 5 años (4), sobre todo a expensas de la mortalidad que generan en países en vías de desarrollo.

La fiebre sin foco (FSF), definida como el aumento de la temperatura corporal por encima del valor normal para la edad del niño (38°C rectal), en el que, tras la anamnesis y la exploración física, y en ocasiones exploraciones complementarias, no se evidencia un motivo que la justifique (5), sigue suponiendo un reto diagnóstico para el pediatra. Aunque en la mayoría de los casos, la fiebre estará producida por un cuadro viral autolimitado, en ocasiones la causa subyacente será una infección bacteriana. El riesgo de presentarla es inversamente proporcional a la edad del paciente. También lo es la frecuencia con que presentan fiebre [un 40% de los lactantes presentan al menos un proceso febril en los primeros 6 meses de vida (2)], lo que aumenta la importancia de realizar una correcta evaluación de estos lactantes pequeños.

El objetivo al atender a un lactante con FSF es identificar a aquellos en los que por sus características se estime una mayor probabilidad de presentar una infección bacteriana. El término clásico de infección bacteriana potencialmente grave (IBPG) engloba infecciones con distinto potencial de invasividad, desde infecciones del tracto urinario (ITUs) y gastroenteritis (GEAs) bacterianas hasta las habitualmente denominadas infecciones bacterianas invasivas (IBIs). Este último subgrupo incluye las bacteriemias, meningitis bacterianas y toda infección en que se aísle un patógeno bacteriano en un líquido habitualmente estéril (líquido sinovial, líquido pleural...). Los estudios más recientes que analizan tanto la epidemiología

como el rendimiento de pruebas complementarias han ido relegado el término general de IBPG para hacer referencia a infecciones o subtipos concretos de infección (IBI vs infección bacteriana no invasiva – IBNI).

En el caso concreto de los lactantes con FSF y buen aspecto, las dos infecciones bacterianas más frecuentes son la ITU y la bacteriemia oculta (BO). Esta última entidad se define como la presencia de bacterias en la sangre en un niño con buen estado general, en ausencia de una fuente identificable de infección.

### **Evolución histórica del manejo del lactante mayor con FSF**

El término de BO comenzó a utilizarse en la década de los 70 del siglo XX (6, 7), cobrando especial interés al identificarse que algunos de estos niños que en su valoración inicial presentaban buen estado general y una exploración física anodina, pero en los que se aislaba una bacteria en sangre, desarrollarían complicaciones (8). En esos primeros estudios, el *S. pneumoniae* era la primera causa de BO en lactantes, seguido del *H. influenzae* B. Aunque la prevalencia de BO neumocócica era claramente superior a la de BO producida por *H. influenzae* B, este segundo patógeno presentaba un mayor riesgo de complicaciones (9), siendo en aquel entonces la primera causa de meningitis bacteriana en la infancia. Tras la introducción en la década de los 80 del pasado siglo de la vacuna conjugada frente al *H. influenzae* B, la incidencia de infección invasiva por esta bacteria en niños menores de 5 años cayó un 95% en menos de una década (10). Estudios posteriores cifraban la prevalencia global de BO en lactantes con fiebre >39°C a finales del siglo XX en torno al 1,5% (11).

Con la llegada de la vacuna conjugada heptavalente frente al *S. pneumoniae*, se objetivó un descenso tanto globalmente en la incidencia de infección

invasiva neumocócica (12, 13), como específicamente en la incidencia de BO neumocócica (14-16), aunque el *S. pneumoniae* seguía siendo la primera causa de BO en nuestro medio (17). Este descenso se acentuó tras la aparición de la vacuna conjugada 13-valente (18-21), que comenzó a comercializarse en nuestro país en 2010 y que actualmente está incluida dentro del calendario de vacunación infantil propuesto por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Así, estudios recientes muestran que la prevalencia actual de BO en lactantes febriles es tan baja que su búsqueda no está indicada de manera rutinaria en lactantes que consulten por FSF inmunizados frente al *H. influenzae* B y al *S. pneumoniae* (22, 23). Aunque en nuestro país el *S. pneumoniae* sigue siendo la primera causa de BO entre los lactantes que consultan por FSF en los Servicio de Urgencias (24), en algunas series, ha dejado incluso de ser la primera causa de bacteriemia en lactantes mayores de 3 meses de edad, siendo superado por la *E. coli* y la *Salmonella* (25). Estos cambios epidemiológicos han hecho que la mayoría de las guías internacionales, recomiendan en la actualidad un manejo menos intervencionista en los lactantes de entre 3 y 24 meses de edad que consultan por FSF, aconsejando la realización de pruebas complementarias para identificar BO de manera sistemática únicamente en aquellos lactantes con fiebre elevada y no inmunizados frente a esas dos bacterias (3, 26-28). En los lactantes con cobertura vacunal completa, algunos autores siguen recomendando la búsqueda de la BO en aquellos que consultan por fiebre muy elevada ( $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ ), ya que este subgrupo puede presentar todavía una prevalencia de BO de en torno al 1% (29).

**Lactante menor de 3 meses de edad con FSF. Características diferenciadoras y primeras guías de manejo desarrolladas**

Los lactantes menores de 3 meses de edad con FSF presentan unas características clínico-epidemiológicas diferenciadoras que hace que conformen un subgrupo de especial interés en la práctica clínica:

- el riesgo de presentar una infección bacteriana es superior al que presentan los lactantes mayores de esta edad, debido, entre otros factores, a presentar un sistema inmune todavía inmaduro, no haber iniciado aún el calendario de vacunación y ser susceptibles a adquirir infecciones por bacterias relacionadas con el parto y el periodo perinatal. Como mostrarán varios estudios multicéntricos europeos incluidos en esta tesis, la prevalencia de IBNI es de en torno al 20%, en su gran mayoría ITUs, y la de IBI del 2-4% (**estudios G y M** del capítulo 7 y **estudio N** del capítulo 9).
- en aquellos pacientes con una infección bacteriana, la posibilidad de diseminación hematógena es superior que en los lactantes mayores.
- la exploración física de estos lactantes pequeños es mucho menos útil para diferenciar aquellos pacientes en que la causa de la fiebre sea una infección viral autolimitada de aquellos que presentan una infección bacteriana.

Todo esto hace que, a diferencia de en los lactantes mayores, siga estando indicada la realización de pruebas complementarias en todo paciente menor de 3 meses de edad que consulte por FSF.

Los primeros sistemas de clasificación que se crearon para intentar identificar aquellos lactantes de bajo riesgo de presentar una infección bacteriana y que pudieran ser manejados de forma ambulatoria, se desarrollaron en la década de los 80 del siglo XX. Estos modelos predictivos (tabla 1) tenían en cuenta variables clínicas y resultados de pruebas complementarias para evaluar el riesgo de presentar una infección bacteriana (30-32).

Tabla 1: criterios de bajo riesgo de Rochester, Philadelphia y Boston

	Criterios de Rochester	Criterios de Philadelphia	Criterios de Boston
<b>Edad en que aplicar</b>	≤60 días	29-56 días	28-89 días
<b>Criterios de la historia clínica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nacido tras ≥37 semanas de gestación</li> <li>- No haber recibido antibiótico en periodo perinatal</li> <li>- No patología de base</li> <li>- No haber sido hospitalizado más tiempo</li> </ul>	-----	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No haber recibido antibiótico en las 48 horas previas</li> <li>- No haber recibido vacunación en las 48 horas previas</li> <li>- No presentar signos de deshidratación</li> <li>- Normalidad de constantes vitales</li> </ul>
<b>Criterios en la exploración física</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Buen estado general</li> <li>- Ausencia de signos de infección focal (otitis media aguda, infección cutánea, infección osteoarticular)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Buen estado general</li> <li>- Exploración física normal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Buen estado general</li> <li>- Ausencia de signos de infección focal (otitis media aguda, infección cutánea, infección osteoarticular)</li> </ul>
<b>Criterios de laboratorio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recuento leucocitario &gt;5.000/mcL y &lt;15.000/mcL</li> <li>- Recuento de cayados &lt;1.500/mcL</li> <li>- Urinoanálisis con ≤10 leucocitos/campo</li> <li>- heces (si se analizan) con ≤5 leucocitos/campo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recuento leucocitario &lt;15.000/mcL</li> <li>- Ratio cayados/neutrófilos &lt;0,2</li> <li>- Urinoanálisis con ≤10 leucocitos/campo</li> <li>- Tinción de gram de orina sin bacterias</li> <li>- Líquido cefalorraquídeo con &lt;8 leucocitos/mcL</li> <li>- Tinción de gram de líquido cefalorraquídeo sin bacterias</li> <li>- Heces (si se analizan) sin sangre y sin o con escasos leucocitos</li> <li>- Radiografía de tórax normal (si síntomas respiratorios)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recuento leucocitario &lt;20.000/mcL</li> <li>- Urinoanálisis con ≤10 leucocitos/campo</li> <li>- Líquido cefalorraquídeo con &lt;10 leucocitos/mcL</li> <li>- Radiografía de tórax normal (si síntomas respiratorios)</li> </ul>
<b>Manejo recomendado en pacientes de bajo riesgo</b>	Manejo ambulatorio sin tratamiento antibiótico	Manejo ambulatorio sin tratamiento antibiótico	Manejo ambulatorio con tratamiento antibiótico

Estos criterios de bajo riesgo fueron validados a finales del siglo pasado en estudios posteriores (33, 34). Aunque tanto en los estudios originales como en los de validación, se obtuvieron sensibilidades y valores predictivos negativos para descartar infección bacteriana superiores al 95%, en décadas posteriores se han puesto de manifiesto diversas limitaciones que presentan:

- todos ellos incluyen el recuento leucocitario como único parámetro de la analítica sanguínea a considerar. Diferentes estudios publicados tras la aparición de estos criterios han demostrado que el recuento leucocitario no es útil ni para identificar ni para descartar la presencia de IBIs en estas edades (35, 36). Biomarcadores como la proteína C reactiva (PCR) o la procalcitonina (PCT) han mostrado un mayor rendimiento para este propósito (37-40).
- los criterios de Philadelphia y de Boston obligan a realizar examen de líquido cefalorraquídeo (LCR) en todo lactante febril, independientemente del estado general que presente y de los resultados de la analítica sanguínea. La realización de punción lumbar de forma sistemática en este grupo de edad ha dejado de ser práctica habitual y no se recomienda en las guías más recientes (27, 41). De hecho, recientemente se han publicado los criterios de Philadelphia modificados, que no incluyen la realización rutinaria de esta prueba en lactantes con buen estado general (42).

Estos hechos, además de los cambios epidemiológicos en las últimas décadas (43-45) que se presentarán en el capítulo 4 de esta tesis, pueden justificar la escasa adherencia que existe actualmente a las recomendaciones dadas por esos criterios clásicos de bajo riesgo incluso en los centros en que refieren utilizarlos (46) y la variabilidad identificada en diferentes estudios realizados en los Estados Unidos (47, 48). También parecen explicar el que estos criterios hayan sido sustituidos, sobre todo en Europa, por nuevas

propuestas de manejo que tienen en cuenta la epidemiología actual y que incluyen parámetros como la PCR y la PCT.

### **Objetivo de la tesis y estructura de la misma**

El objetivo de esta tesis es integrar las evidencias actuales en cuanto a epidemiología y rendimiento de criterios clínicos y parámetros analíticos en el manejo del lactante menor de 3 meses con FSF atendido en los Servicios de Urgencias, con el propósito final de presentar un algoritmo de manejo que permita identificar de forma segura a aquellos pacientes de bajo riesgo susceptibles de un manejo ambulatorio. Los estudios incluidos en esta tesis, todos ellos publicados en los últimos 10 años en revistas indexadas, se presentan agrupados en diferentes capítulos de acuerdo a los temas tratados:

- en la sección 2, se describe la epidemiología actual en nuestro medio de bacteriemia y meningitis bacteriana en este grupo de pacientes
- en la sección 3, se evalúa la utilidad de distintos criterios clínicos para identificar o descartar la presencia de una IBI. Se presentan los resultados de estudios que analizan la utilidad de la valoración del estado general, la edad del paciente y el grado de temperatura.
- en la sección 4 se presentan aquellos artículos que han analizado el rendimiento de las diferentes pruebas complementarias utilizadas habitualmente en estos pacientes:
  - parámetros evaluados por la tira reactiva a de orina para identificar ITUs
  - rendimiento del recuento leucocitario, valor de la PCR y de la PCT para identificar IBIs
  - utilidad del examen de LCR e indicaciones del mismo

- la sección 5 incluye dos artículos que presentan y validan respectivamente una aproximación secuencial denominada “Step-by-Step” (paso a paso), desarrollada a partir de los resultados obtenidos en los estudios previamente descritos. El “Step-by-Step” incluye aquellos factores clínicos y analíticos que se han demostrado relacionados con un mayor riesgo de presentar una IBI. Se presenta además un tercer estudio que evalúa si es seguro el manejo ambulatorio de los pacientes clasificados como de bajo riesgo por dicha aproximación y un cuarto que muestra el rendimiento de otra estrategia de manejo desarrollada en esta última década, el Lab-score, en estos pacientes.

Para cada estudio, se presenta el objetivo, un resumen de la metodología empleada y los principales resultados de interés para la sección de la tesis en que se ha incluido.

Cada sección se completa con una discusión del tema tratado en la misma y una revisión de la literatura médica existente. Dicha discusión amplía la existente en la propia de cada artículo, incluyendo estudios publicados con posterioridad.

*Capítulo 2:*

*Listado de artículos incluidos*



A continuación, se enumeran los artículos incluidos en la tesis, ordenados por fecha de publicación. Para cada uno, se indica el factor de impacto de la revista en el año de publicación, el cuartil en el que se ubicó ese año en el área de conocimiento concreta y el capítulo de la tesis en el que se presenta.

A lo largo de la tesis, cuando se referencie alguno de estos artículos, especialmente si se hace en un capítulo distinto a aquel en que está incluido, se hará utilizando la letra con la que están codificados en este listado (y figurando en negrita y cursiva).

- A. Gómez B, Mintegi S, Benito J, Egireun A, García D, Astobiza E. **Blood culture and bacteremia predictors in infants less than three months of age with fever without source.** *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Jan;29(1):43-7. doi: 10.1097/INF.0b013e3181c6dd14.
- Factor de impacto (2010): 3,064
  - Cuartil 1 (Pediatrics); cuartil 2 (infectious Disease)
  - Incluido en capítulo 5
- B. Mintegi S, Benito J, Astobiza E, Capapé S, Gomez B, Egireun A. **Well appearing young infants with fever without known source in the emergency department: are lumbar punctures always necessary?** *Eur J Emerg Med.* 2010 Jun;17(3):167-9. doi: 10.1097/MEJ.0b013e3283307af9.
- Factor de impacto (2010): 0,901
  - Cuartil 3 (Emergency medicine)
  - Incluido en capítulo 8
- C. Mintegi S, Gomez B, Urrea E, Romero A, Paniagua N, Lopez E, et al. **Use of urine dipstick evaluating young Infants with fever without a source and positive urine culture.** *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Dec;30(12): 1103-5. doi: 10.1097/INF.0b013e31822cbb5f.
- Factor de impacto (2011): 3,577
  - Cuartil 1 (Pediatrics); cuartil 2 (infectious Disease)

- Incluido en capítulo 6
- D. Gomez B, Mintegi S, Lopez E, Romero A, Paniagua N, Benito J. **Diagnostic value of leukopenia in young febrile infants.** *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Jan;31(1):92-5.
  - Factor de impacto (2012): 3,569
  - Cuartil 1 (Pediatrics); cuartil 2 (infectious Disease)
  - Incluido en capítulo 7
- E. Garcia S, Mintegi S, Gomez B, Barron J, Pinedo M, Barcena N, et al. **Is 15 days an appropriate cut-off age for considering serious bacterial infection in the management of febrile infants?** *Pediatr Infect Dis J.* 2012 May;31(5):455-8. doi: 10.1097/INF.0b013e318247b9f2.
  - Factor de impacto (2012): 3,569
  - Cuartil 1 (Pediatrics); cuartil 2 (infectious Disease)
  - Incluido en capítulo 5
- F. Gomez B, Mintegi S, Rubio MC, Garcia D, Garcia S, Benito J. **Clinical and analytical characteristics and short-term evolution of enteroviral meningitis in young infants presenting with fever without source.** *Pediatr Emerg Care.* 2012 Jun;28(6):518-23. doi: 10.1097/PEC.0b013e3182587d47.
  - Factor de impacto (2012): 0,891
  - Cuartil 3 (Pediatrics); cuartil 3 (Emergency Medicine)
  - Incluido en capítulo 8
- G. Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. **Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants.** *Pediatrics.* 2012 Nov;130(5):815-22. doi: 10.1542/peds.2011-3575.
  - Factor de impacto (2012): 5,119
  - Cuartil 1 (Pediatrics)
  - Incluido en capítulo 7

- H. Bressan S, Gomez B, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. **Diagnostic performance of the lab-score in predicting severe and invasive bacterial infections in well-appearing young febrile infants.** *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Dec;31(12):1239-44. doi: 10.1097/INF.0b013e318266a9aa.
- Factor de impacto (2012): 3,569
  - Cuartil 1 (Pediatrics); cuartil 2 (Infectious Diseases)
  - Incluido en capítulo 9
- I. Mintegi S, Bressan S, Gomez B, Da Dalt L, Blázquez D, Olaciregui I, et al. **Accuracy of a sequential approach to identify young febrile infants at low risk for invasive bacterial infection.** *Emerg Med J.* 2014 Oct;31(e1):e19-24. doi: 10.1136/emered-2013-202449.
- Factor de impacto (2014): 1,843
  - Cuartil 2 (Emergency Medicine)
  - Incluido en capítulo 9
- J. Velasco R, Benito H, Mozun R, Trujillo JE, Merino PA, de la Torre M, Gomez B; Group for the Study of Febrile Infant of the RiSEUP-SPERG Network. **Using a urine dipstick to identify a positive urine culture in young febrile infants is as effective as in older patients.** *Acta Paediatr.* 2015 Jan;104(1):e39-44. doi: 10.1111/apa.12789.
- Factor de impacto (2015): 1,647
  - Cuartil 2 (Pediatrics)
  - Incluido en capítulo 6
- K. Gomez N, Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia JJ, Mintegi S, on behalf of the Bacteraemia Study Working Group from the Infectious Diseases Working Group of the Spanish Society of Pediatric Emergencies (SEUP). **Bacteremia in previously healthy children in Emergency Departments: clinical and microbiological characteristics and outcome.** *Eur J Clin*

*Microbiol Infect Dis. 2015 Mar;34(3):453-60. doi: 10.1007/s10096-014-2247-z.*

- Factor de impacto (2015): 2,857
  - Cuartil 2 (Infectious Diseases)
  - Incluido en capítulo 4
- L. Martinez E, Mintegi S, Vilar B, Martinez MJ, Lopez A, Catediano E, Gomez B. **Prevalence and predictors of bacterial meningitis in young infants with fever without a source.** *Pediatr Infect Dis J. 2015 May;34(5):494-8. doi: 10.1097/INF.0000000000000629.*
- Factor de impacto (2015): 2,587
  - Cuartil 1 (Pediatrics); cuartil 2 (infectious Disease)
  - Incluido en capítulo 8
- M. Gomez B, Mintegi S, Benito J; Group for the Study of Febrile Infant of the RiSeuP-SPERG Network. **A prospective multicenter study of leukopenia in infants younger than ninety days with fever without source.** *Pediatr Infect Dis J. 2016 Jan;35(1):25-9.*
- Factor de impacto (2016): 2,486
  - Cuartil 1 (Pediatrics); cuartil 3 (infectious Disease)
  - Incluido en capítulo 7
- N. Gomez B, Mintegi S, Bressan S, Da Dalt L, Gervais A, Lacroix L; European Group for Validation of the Step-by-Step Approach. **Validation of the "Step-by-Step" Approach in the Management of Young Febrile Infants.** *Pediatrics. 2016 Aug;138(2). pii: e20154381. doi: 10.1542/peds.2015-4381.*
- Factor de impacto (2016): 5,705
  - Cuartil 1 (Pediatrics)
  - Incluido en capítulo 9
- O. Velasco R, Benito H, Mozun R, Trujillo JE, Merino PA, de la Torre M, Gomez B, Mintegi S; Group for the Study of Febrile Infant of the RiSEUP-

SPERG Network. **Importance of urine dipstick in evaluation of young febrile infants with positive urine culture: a Spanish Pediatric Emergency Research Group study.** *Pediatr Emerg Care.* 2016 Dec;32(12):851-855.

- Factor de impacto (2016): 1,034
- Cuartil 3 (Emergency Medicine); cuartil 4 (Pediatrics)
- Incluido en capítulo 6

P. Velasco R, Gómez B, Hernández-Bou S, Olaciregui I, de la Torre M, González A, et al. **Validation of a predictive model for identifying febrile young infants with altered urinalysis at low risk of invasive bacterial infection.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 Feb;36(2):281-284. doi: 10.1007/s10096-016-2798-2.

- Factor de impacto (2017): 2,537
- Cuartil 2 (Infectious Diseases)
- Incluido en capítulo 6

Q. Mintegi S, Gomez B, Martinez-Virumbrales L, Morientes O, Benito J. **Outpatient management of selected young febrile infants without antibiotics.** *Arch Dis Child.* 2017 Mar;102(3):244-249. doi: 10.1136/archdischild-2016-310600.

- Factor de impacto (2015): 3,258
- Cuartil 1 (Pediatrics)
- Incluido en capítulo 9

R. De la Torre M, de Lucas N, Velasco R, Gómez B, Mintegi S y Grupo para el estudio del lactante febril de la Red de Investigación de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (RISeuP-SPERG). **Etiología y evolución de las infecciones potencialmente graves en lactantes menores de 3 meses febriles.** *An Pediatr (Barc).* 2017 Jul;87(1):42-49. doi: 10.1016/j.anpedi.2016.07.005.

- Factor de impacto (2017): 1,318

- Cuartil 3 (Pediatrics)
  - Incluido en capítulo 4
- S. Mintegi S, Gomez B, Carro A, Diaz H, Benito J. **Invasive bacterial infections in young afebrile infants with a history of fever.** *Arch Dis Child.* 2018 Jul;103(7):665-669. doi: 10.1136/archdischild-2017-313578.
- Factor de impacto (2017): 3,258
  - Cuartil 1 (Pediatrics)
  - Incluido en capítulo 5
- T. Gomez B, Diaz H, Carro A, Benito J, Mintegi S. **Performance of blood biomarkers to rule out invasive bacterial infection in febrile infants under 21 days old.** *Arch Dis Child.* 2018 Nov 29. pii: archdischild-2018-315397. [Epub ahead of print]
- Factor de impacto (2017): 3,258
  - Cuartil 1 (Pediatrics)
  - Incluido en capítulo 7

Mi participación como autor en los 20 artículos se distribuye de la siguiente manera:

- Autor principal (primer autor del listado): 8 artículos
- Autor responsable (último autor del listado): 2 artículos
- Autor co-principal (segundo autor del listado): 3 artículos
- Autor colaborador (resto de autores). 7 artículos

*Capítulo 3:*

*Aspectos metodológicos comunes*



### **Registro de lactante $\leq 90$ días con fiebre sin foco del Servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital Universitario Cruces**

De los 20 estudios que se incluyen en esta tesis, diez de ellos (*estudios A, B, C, D, E, F, L, Q, S y T*) han sido desarrollados a partir de un registro existente en el Servicio de Urgencias de Pediatría (SUP) del H.U. Cruces. Dicho registro se inició en septiembre 2003 y en él se incluyen desde entonces de manera prospectiva todos los lactantes  $\leq 90$  días que se atienden en nuestro SUP por FSF. Nuestro Servicio atiende unos 55.000 episodios al año, incluyendo unos 250 lactantes  $\leq 90$  días con FSF. Para ser incluidos, debe haberse constatado una temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  en domicilio o a su llegada a Urgencias.

#### Criterios de exclusión:

- Pacientes en los que tras la realización de la anamnesis y la exploración física se identifique el foco de la fiebre (“fiebre con foco”). Los pacientes en los que inicialmente no sea evidente el origen de la fiebre, pero en los que este aparezca durante su estancia en la Unidad de Observación/planta de hospitalización o se identifique en una visita posterior, son incluidos.
- Pacientes afebriles en la Urgencia y en los que los padres refieren sensación distérmica pero sin haber sido termometrada.

Si un paciente es atendido en dos o más ocasiones dentro del mismo episodio febril, se registra únicamente el primero de ellos, aunque se especifica el diagnóstico final y el destino final determinados en las visitas posteriores.

#### Recogida de datos:

Los pacientes susceptibles de ser incluidos son identificados a través de los registros de pacientes atendidos en nuestro SUP que mensualmente proporciona el Servicio de Documentación Médica de nuestro hospital. Se

revisa el episodio de Urgencias y posibles reconsultas producidas en los 7 días siguientes. Si se ha producido el ingreso hospitalario del paciente, se revisa el informe de alta. En aquellos pacientes no ingresados, se lleva a cabo un seguimiento telefónico para conocer su evolución posterior e identificar cualquier posible complicación relacionada con el proceso infeccioso. En caso de que no se logre contactar con sus cuidadores tras varios intentos, se revisan los informes de atención primaria y de nuestro SUP posteriores a la fecha de atención del episodio, para confirmar que no se haga mención de ninguna complicación.

Desde su creación, se realizan análisis periódicos que permiten identificar aspectos de interés tanto epidemiológicos como en cuanto a rendimiento de pruebas complementarias y proponer, en base a los resultados, acciones de mejora en el manejo de estos pacientes.

#### Consideraciones éticas:

La inclusión en el estudio no conlleva ningún cambio en la práctica asistencial ni ninguna intervención adicional en los pacientes incluidos. Los pacientes se registran en una base de datos mediante el programa informático Statistical Program for the Social Sciences (SPSS®, Chicago, IL). El registro se lleva a cabo de forma anónima, de forma que no incluye ningún dato personal (nombre, iniciales, número de historia) que permite la identificación del paciente. Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del H.U. Cruces. Dado que se trata de un estudio de casos cerrados, se aceptó la exención de obtener el consentimiento informado de los padres/tutores de los pacientes registrados.

#### Variables recogidas en el registro:

- variables demográficas:
  - o edad

- sexo
- mes del año en que el paciente es atendido
- antecedentes personales de interés
- variables relacionadas con el episodio febril:
  - temperatura máxima en domicilio y a su llegada a urgencias
  - tiempo de evolución de la fiebre
  - síntomas asociados
  - estado general a su llegada al SUP y hallazgos a la exploración
- resultado de las pruebas complementarias recomendadas de acuerdo a nuestro protocolo de manejos en todos los pacientes:
  - tira reactiva de orina, recogida por método estéril (sondaje uretral, principalmente)
  - recuento leucocitario
  - recuento absoluto de neutrófilos
  - cifra de hemoglobina y de hematocrito
  - cifra de plaquetas
  - valor de la PCR
  - valor de la PCT (desde noviembre 2007)
  - resultado del urocultivo
  - resultado del hemocultivo.
- resultado de pruebas cuya indicación no es sistemática, en aquellos pacientes en que se solicitan:
  - bioquímica, Gram y cultivo de LCR
  - resultado de radiografía de tórax
  - resultado de tests virales: test rápido para influenza, técnica de reacción en cadena de la polimerasa para enterovirus en sangre y/o LCR
  - resultado de coprocultivo.

- destino del paciente: alta/estancia en la Unidad de Observación/ingreso en planta de hospitalización
- diagnóstico de salida del SUP y diagnóstico final
- posibles consultas posteriores en nuestro SUP y evolución del paciente

Desde la creación del registro en septiembre 2003, el protocolo de manejo del lactante  $\leq 90$  días con FSF utilizado en nuestro Servicio ha sufrido diferentes cambios que han implicado diferencias en la metodología de los estudios desarrollados a partir de este registro. Entre estos cambios, cabe destacar los siguientes:

- 2007: inclusión de la PCT en el manejo de estos pacientes
- 2008: recogida de orina sistemática de entrada mediante sondaje uretral para realización de tira de orina y urocultivo, independientemente del resultado de la tira reactiva de orina. Previamente, se recogía una muestra inicial de orina por bolsa perineal y en aquellos casos en que el resultado de la tira de orina no mostraba leucocituria ni nitrituria, no se realizaba sondaje para recogida de urocultivo.
- 2014: utilización del algoritmo Step-by-step

Además, la definición utilizada de ITU ha sufrido cambios en estos 15 años de acuerdo a las evidencias existentes en la literatura en cada momento. Este aspecto se discute extensamente en el capítulo 6.

### **Definiciones utilizadas en la tesis:**

En los estudios incluidos en esta tesis, salvo que se indique lo contrario en el apartado propio de “Materiales y método”, se han utilizado las siguientes definiciones:

- buen estado general: definido mediante el Triángulo de Evaluación Pediátrica (TEP) (49). Para que un paciente sea clasificado como con buen estado general, los tres componentes del TEP (apariencia, esfuerzo respiratorio y circulación a la piel) deben haber sido clasificados como normales y así constar en el informe de alta del paciente. El TEP es evaluado por un pediatra en la primera hora de estancia desde la llegada del paciente al SUP.
- lactante previamente sano. Para ser clasificado como previamente sano, el paciente debe cumplir todas las siguientes características: nacido a término ( $\geq 37$  semanas de gestación), no haber recibido tratamiento por hiperbilirrubinemia inexplicada, no haber estado hospitalizado al nacimiento por tiempo más prolongado que la madre, no haber recibido tratamiento antibiótico, no haber sufrido un ingreso hospitalario previo y no padecer ninguna enfermedad crónica.
- fiebre sin foco: temperatura axilar o rectal en domicilio o temperatura rectal en el SUP  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , sin signos o síntomas respiratorios evidentes o diarrea asociada en un paciente con una exploración física en la que no se objetive foco infeccioso.
- infección bacteriana invasiva: aislamiento de una bacteria patógena en LCR, sangre o cualquier otra localización normalmente estéril (líquido articular, líquido pleural...). El aislamiento en una muestra obtenida en un paciente inmunocompetente y sin dispositivos mecánicos (dispositivo intravascular, válvula de derivación ventriculoperitoneal...) de una bacteria habitualmente no patógena (tales como *S. epidermidis*, *S.*

*hominis* y otros *staphylococcus* coagulasa negativos, *P. acnes*, *S. viridans*, *corynebacterium* spp, o difteroides), se considera contaminante.

- infección bacteriana no invasiva: incluye el resto de las infecciones bacterianas con confirmación microbiológica no consideradas IBIs, principalmente ITUs, GEAs bacterianas y onfalitis. La definición de ITU (número de colonias a partir de la cual se considere que el urocultivo es positivo y necesidad o no de que exista leucocituria asociada) varió en los diferentes estudios, indicándose en aquellos en que esta entidad es específicamente analizada.
- bacteriemia oculta: presencia de bacterias en la sangre en un paciente con buen estado general y en ausencia de un foco de infección identificable por la historia clínica o la exploración física.
- meningitis bacteriana: a) crecimiento de un patógeno bacteriano en cultivo de LCR, b) gram de LCR en el que se visualizan bacterias patógenas, o c) hemocultivo positivo asociado a pleocitosis.

### **Aspectos estadísticos:**

Salvo indicación en contra cuando se presenta alguno de los estudios, se tuvieron en cuenta los siguientes criterios a la hora de realizar el análisis estadístico:

- las variables cuantitativas con distribución normal se expresa como media  $\pm$  desviación estándar. Las comparaciones entre variables se realizaron mediante la prueba de la t de Student.
- las variables cuantitativas sin distribución normal se expresan como mediana e intervalo intercuartil. Las comparaciones entre variables se realizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney.
- las variables categóricas se expresan como número absoluto y/o porcentaje. Las comparaciones entre variables se realizaron mediante la prueba de  $\chi^2$ .

Se consideraron diferencias estadísticamente significativas aquellas en que se obtuvo un valor de  $p < 0.05$ .

Para comparar el rendimiento de factores de riesgo o pruebas diagnósticas para predecir una variable pronóstica, se utilizan diferentes índices: sensibilidad, especificidad, valores predictivos (VP) positivo y/o negativo, cocientes de probabilidades (likelihood ratios – LR) positivo o negativo. En aquellos estudios en que se ha considerado adecuado, se indican también medidas de asociación, como la Odds Ratio (OR) o el riesgo relativo (RR). Asimismo, en los estudios pertinentes, para evaluar el rendimiento global de una prueba diagnóstica se analiza el área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic - Característica Operativa del Receptor).

En la mayoría de los estudios, el análisis estadístico fue realizado mediante el programa informático SPSS® (Chicago, IL), en distintas versiones desde la 15 a la 22, en función de la fecha de publicación de cada estudio. Para los

**estudios J, O y P**, incluidos en el capítulo 6, el análisis estadístico se realizó mediante el programa informático Stata® 12 (Stata Corp., College Station, TX, USA) y para el **estudio H**, incluido en el capítulo 9, los programas informáticos MedCalc® Version 11.1 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) y OpenEpi® Version 2.3.1 ([www.OpenEpi.com](http://www.OpenEpi.com)).

**Listado de abreviaturas utilizadas:**

Se enumeran en orden alfabético

- BO: bacteriemia oculta
- FSF: fiebre sin foco
- GEA: gastroenteritis aguda
- IBI: infección bacteriana invasiva
- IBNI: infección bacteriana no invasiva
- IC: intervalo de confianza
- ITU: infección del tracto urinario
- LCR: líquido cefalorraquídeo
- LR: likelihood ratio – cociente de probabilidad
- OR: Odds Ratio
- PCR: proteína C-reactiva
- PCT: procalcitonina
- ROC: Receiver Operating Characteristic - Característica Operativa del Receptor
- RR: riesgo relativo
- SUP: Servicio de Urgencias de Pediatría
- TEP: Triángulo de Evaluación pediátrica
- UFC: unidades formadoras de colonias
- VP: valor predictivo



SECCIÓN 2  
EPIDEMIOLOGÍA ACTUAL  
DE LAS INFECCIONES  
BACTERIANAS INVASIVAS  
EN LACTANTES FEBRILES  
MENORES DE 3 MESES DE  
EDAD

---



*Capítulo 4:*

*Prevalencia y bacterias causantes  
de bacteriemia y meningitis  
bacteriana*



## **Bacteremia in previously healthy children in Emergency Departments: clinical and microbiological characteristics and outcome**

Gomez B, Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia JJ, Mintegi S, on behalf of the Bacteraemia Study Working Group from the Infectious Diseases Working Group of the Spanish Society of Pediatric Emergencies (SEUP)

*Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015 Mar;34(3):453-60. doi: 10.1007/s10096-014-2247-z.

- Factor de impacto (2015): 2,857
  - Cuartil 2 (Infectious Diseases)
- 

### **Objetivo del estudio**

Identificar las bacterias aisladas en los hemocultivos recogidos en las Urgencias de Pediatría, así como las características de los pacientes diagnosticados de bacteriemia y su evolución.

### **Materiales y método**

Estudio llevado a cabo por el Grupo de Trabajo en Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP) basado en un registro prospectivo iniciado en enero del 2011. En éste se recogían todos los hemocultivos positivos obtenidos en las Urgencias de Pediatría participantes, excluyéndose aquellos en que se aisló una bacteria clásicamente considerada como contaminante (*S. epidermidis*, *P. acnes*, *S. viridans*, *Corynebacterium* spp...) si la muestra se había extraído a un paciente sin factores de riesgo de bacteriemia. Se consideraron factores de riesgo de bacteriemia:

- inmunosupresión
- presencia de dispositivos mecánicos (dispositivos intravasculares, válvulas de derivación ventriculoperitoneal, prótesis auditivas...)
- procedimientos diagnósticos o invasivos en los 10 días previos.

Los hemocultivos fueron obtenidos a discreción del pediatra que atendía al paciente, de acuerdo con los protocolos vigentes en cada centro, sin establecerse indicaciones concretas por el estudio. Las recomendaciones en todos los centros, sin embargo, incluían las siguientes indicaciones comunes:

- pacientes con sospecha clínica de infección invasiva (sepsis, meningitis bacteriana, meningococemia, shock tóxico).
- lactantes menores de 90 días de vida con FSF
- lactantes mayores de 3 meses con FSF: en este caso, existió variabilidad en cuanto a la edad máxima de esta indicación (24 o 36 meses) y la temperatura por encima de la cual se extraía hemocultivo (39,5°C, 40°C o 40,5°C).
- pacientes inmunodeprimidos con fiebre
- pacientes diagnosticados con una infección focal en la que se iniciaba tratamiento antibiótico por vía intravenosa, aunque los criterios de utilización de antibioterapia intravenosa variaron para las distintas infecciones (ITU, neumonía...) entre los centros participantes.

Otras indicaciones de extracción de hemocultivo, tales como pacientes con sospecha de ITU febril manejados ambulatoriamente con tratamiento antibiótico oral, eran propias únicamente de determinados centros participantes.

Este estudio fue aprobado por el Comité ético del País Vasco. Para mantener la confidencialidad, los formularios de registro no incluyeron ningún dato que permitiera la identificación de los pacientes incluidos. Por este motivo y dado que la inclusión en este estudio no implicó ninguna intervención en los

pacientes, no se consideró necesaria la solicitud de consentimiento informado.

Para este estudio, se analizaron los hemocultivos recogidos durante los tres primeros años del registro (2011: 15 hospitales participantes; 2012: 22 hospitales participantes; 2013: 21 hospitales participantes) en pacientes sin factores de riesgo de bacteriemia.

Para la definición de sepsis, se adaptaron los criterios publicados por Goldstein en 2005 (50). Así, un paciente fue diagnosticado de sepsis si cumplía alguno de los siguientes criterios:

- taquicardia (>180x') en ausencia de estímulo externo o doloroso o uso de medicación
- bradicardia (<100x') en lactantes menores de 1 año de edad en ausencia de estímulo vagal, uso de betabloqueantes o enfermedad congénita cardíaca
- taquipnea (>50x')
- signos de disfunción orgánica, definidos en el artículo referenciado.

### **Resultados principales de interés para la tesis**

Durante los tres años incluidos en el estudio, se atendieron 2.043.252 pacientes en las Urgencias de Pediatría participantes y se recogieron 65.169 hemocultivos [3,18%; intervalo de confianza al 95% (CI 95%) 3,16-3,21%]. Hubo 932 hemocultivos positivos (1,43%; CI 95% 1,34-1,51%); 711 de ellos recogidos en pacientes sin factores de riesgo de bacteriemia.

De los 711 hemocultivos analizados, 176 se recogieron en pacientes  $\leq 90$  días de vida. Las bacterias más frecuentemente identificadas en este grupo de edad fueron: *E. coli* (71; 40,3%), *S. agalactiae* (63; 35,7%) y *S. aureus* (14; 7,9%). Los principales diagnósticos en pacientes de esta edad con

bacteriemia fueron: ITU (64; 36,3%), BO (49; 27,8%), sepsis con o sin infección focal asociada (43; 24,4%), y meningitis bacteriana (9; 5,1%). Tanto la distribución de bacterias como de diagnósticos fue diferente en los pacientes de otros grupos de edad (tablas 2 y 3).

Tabla 2: principales bacterias identificadas en cada grupo de edad

	<i>S. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>N. meningitidis</i>	<i>S. pyogenes</i>	Otras bacterias
Global (n=711)	194 (27,3%)	147 (20,6%)	90 (12,6%)	72 (10,1%)	51 (7,1%)	46 (6,5%)	111 (15,6%)
< 3 meses (n=176)	3 (1,7%) <sup>†</sup>	<b>71 (40,3%)<sup>†</sup></b>	14 (7,9%)	<b>63 (35,7%)<sup>†</sup></b>	2 (1,1%) <sup>†</sup>	1 (0,5%) <sup>†</sup>	22 (12,5%)
3-23 meses (n=259)	<b>95 (36,7%)</b>	62 (23,9%)	15 (5,8%)	7 (2,7%)	30 (11,5%)	10 (3,9%)	40 (15,4%)
24-59 meses (n=138)	<b>64 (46,3%)</b>	3 (2,1%) <sup>†</sup>	16 (11,5%)	2 (1,4%)	11 (7,9%)	20 (14,4%) <sup>†</sup>	22 (15,9%)
>59 meses (n=138)	32 (23,2%) <sup>†</sup>	10 (7,2%) <sup>†</sup>	<b>44 (31,9%)<sup>†</sup></b>	0	8 (5,7%)	15 (10,9%)	29 (21,0%)

En negrita, la/s bacteria/s más prevalente/s en cada uno de los grupos de edad

<sup>†</sup>p<0.05 cuando se compara con la prevalencia que presenta esa bacteria en lactantes de 3-24 meses

Tabla 3: principales diagnósticos recibidos en cada grupo de edad

Grupo de edad	Principales diagnósticos
< 3 meses (n=176)	ITU (64; 36,3%) BO (49; 27,8%) Sepsis +/- infección focal (43; 24,4%) Meningitis bacteriana (9; 5,1%)
3-23 meses (259)	BO (73; 28,1%) ITU (58; 22,3%) Sepsis +/- infección focal (36; 13,8%) Neumonía (32; 12,3%)
24-59 meses (n=138)	Neumonía (42; 30,4%) BO (33; 23,9%) Sepsis +/- infección focal (19; 13,7%) Infección osteoarticular (10; 7,2%)
>59 meses (n=138)	Infección osteoarticular (31; 22,4%) Neumonía (29; 21,0%) BO (14; 10,1%) Sepsis +/- infección focal (12; 8,6%)

Un total de 109 pacientes cumplieron criterios de sepsis (tabla 4); 43 de ellos, eran menores de 3 meses de edad. En este grupo de edad, la principal causa de sepsis fue el *S. agalactiae* (76,7%), mientras que en mayores de esa edad lo fue la *N. meningitidis* (39,3%).

Fallecieron 8 pacientes (mortalidad: 1,1%; CI 95% 0,1-2,2%); todos ellos presentaban un TEP alterado a su llegada a Urgencias (mortalidad en pacientes con TEP alterado: 3,2 %; IC 95 % 1,0–5,5 %), Dos de ellos eran menores de 3 meses de edad; los dos eran neonatos con sepsis por *S. agalactiae*.

Tabla 4: principales bacterias causantes de sepsis en cada grupo de edad

	Bacteria					
	<i>S. agalactiae</i>	<i>N. meningitidis</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. aureus</i>
Global (n=109)	36 (33,0%)	26 (23,8%)	15 (13,7%)	12 (11,0%)	8 (7,3%)	3 (2,7%)
< 3 meses (n=43)	<b>33 (76,7%)</b>	0	6 (14,0%)	0	0	1 (2,3%)
3-23 meses (n=36)	3 (8,3%)	<b>15 (41,6%)</b>	6 (16,7%)	5 (13,9%)	3 (8,3%)	1 (2,8%)
24-59 meses (n=18)	0	<b>7 (38,9%)</b>	1 (5,6%)	<b>5 (27,8%)</b>	<b>4 (22,2%)</b>	0
>59 meses (n=12)	0	<b>4 (33,3%)</b>	2 (16,7%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)

En negrita, la/s bacteria/s más prevalente/s en cada uno de los grupos de edad

### Conclusiones principales del estudio

El *S. pneumoniae* es la principal causa de bacteriemia entre los pacientes sin factores de riesgo atendidos en los Servicios de Urgencia españoles. La edad y el estado general influyen en la frecuencia relativa de cada bacteria. *E. coli* y *S. agalactiae* produjeron el 75% de las bacteriemias en menores de 3 meses de edad y el *S. agalactiae* fue el causante del 75% de las sepsis en este grupo de edad. La presencia de un TEP alterado se relacionó con un incremento en la mortalidad.

### Limitaciones

- criterios de obtención de hemocultivo no homogéneos entre los hospitales participantes.
- cobertura vacunal frente a *S. pneumoniae* no homogénea en el periodo de estudio entre las diferentes regiones (vacuna no incluida en el calendario vacunal en los años en que se realizó el estudio).
- se incluyeron únicamente las bacteriemias identificadas mediante hemocultivo; la inclusión de aquellas identificadas mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa en aquellos centros que disponían de estas pudiera haber modificado la prevalencia de algunas de las bacterias implicadas.

## **Etiología y evolución de las infecciones potencialmente graves en lactantes menores de 3 meses febriles**

De la Torre M, de Lucas N, Velasco R, Gómez B, Mintegi S y Grupo para el estudio del lactante febril de la Red de Investigación de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (RISeuP-SPERG)

*An Pediatr (Barc)*. 2017 Jul;87(1):42-49. doi:

10.1016/j.anpedi.2016.07.005.

- Factor de impacto (2017): 1,318
  - Cuartil 3 (Pediatrics)
- 

### **Objetivo del estudio**

Describir la microbiología y la evolución de los lactantes  $\leq 90$  días de edad con FSF diagnosticados de una infección bacteriana en las Urgencias de Pediatría en España.

### **Materiales y método**

Subanálisis realizado a partir de un estudio prospectivo y multicéntrico llevado a cabo desde el 1 de octubre del 2011 hasta el 30 de septiembre del 2013 en 19 hospitales españoles de 8 comunidades autónomas pertenecientes al «Grupo para el estudio del Lactante febril» de la Red de investigación de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría/Spanish Pediatric Emergency Research Group (RISeuP/SPERG).

Para ser incluido en dicho estudio, el paciente debía cumplir los siguientes criterios: a) edad  $\leq 90$  días; b) consultar por FSF; c) disponer de los resultados del hemograma, PCR, hemocultivo, tira reactiva de orina y urocultivo

recogido mediante método estéril; y d) consentimiento informado firmado por los padres o tutores. Se excluyeron aquellos pacientes en que la temperatura fue valorada en domicilio sin utilización de termómetro (“sensación de fiebre”) y estaban afebriles en el Servicio de Urgencias.

Se recogió consentimiento informado de los pacientes incluidos en el estudio. Los investigadores principales del estudio original fueron pediatras de Urgencias del Hospital Universitario Cruces de Barakaldo, el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid y el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. El estudio fue aprobado por los comités éticos de dichos hospitales y, en los casos necesarios, por los comités éticos respectivos de cada uno de los demás centros participantes.

Se consideró urocultivo positivo a cualquier cultivo de orina recogido por método estéril con más de 10.000 UFC/ml de una única bacteria. Se consideraron verdaderos patógenos los siguientes microorganismos: *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp., *P. mirabilis*, *C. freundii*, *Enterobacter* spp., *C. koseri*, *S. aureus* y *S. agalactiae*.

Los datos se registraron a través de dos formularios diferentes:

- formulario de recogida de datos de cada paciente incluido, que incluía datos demográficos como la edad y el sexo, la temperatura máxima registrada en domicilio y la temperatura registrada a su llegada a Urgencias, el tiempo de evolución de la fiebre, el estado general del paciente a su llegada a Urgencias, el resultado de todas las pruebas complementarias realizadas, el destino del paciente y tratamiento recibido y el diagnóstico codificado.
- Formulario de datos generales mensuales: número total de pacientes y número de pacientes ≤90 días atendidos en Urgencias, número de pacientes ≤90 días con FSF atendidos y número de estos excluidos por alguna de las razones indicadas arriba.

Se llevó a cabo un seguimiento telefónico de los pacientes incluidos, durante el mes siguiente a la visita a Urgencias para conocer la evolución del episodio febril y descartar posibles complicaciones producidas tras el alta.

### **Resultados principales de interés para la tesis**

Durante los dos años del estudio, se atendieron 1.612.212 episodios en los 19 Servicios de Urgencias participantes, de los cuales 4.008 (0,25%) correspondieron a lactantes  $\leq 90$  días de vida con FSF. De ellos, 3.401 fueron incluidos en el estudio [ $\leq 28$  días: 905 (26,6%), 29-59 días: 1.404 (41,3%), 60-90 días: 1.092 (32,1%)].

De los 3.401 pacientes, 784 (23%) fueron diagnosticados de alguna infección bacteriana, con una prevalencia de IBI de 3,1% (107 pacientes) y de IBNI de 19,9% (677 pacientes). En 44 de los 100 pacientes con bacteriemia, se aisló la misma bacteria en el urocultivo.

La *E. coli* fue la bacteria identificada con mayor frecuencia en urocultivos (82%), hemocultivos (46%) y cultivos de LCR (38,9%). La tabla 5 muestra la distribución de las distintas bacterias identificadas en cada uno de estos tres tipos de cultivos. La *E. coli* fue la bacteria identificada con mayor frecuencia también en el subgrupo de pacientes con edad  $\leq 28$  días, aislándose en el 80,3% de los urocultivos, el 55,5% de los hemocultivos y el 60% de los cultivos de LCR de los neonatos.

Tabla 5: bacterias aisladas en los urocultivos, hemocultivos y cultivos de LCR

	Urocultivo (766)	Hemocultivo (100)	Cultivo de LCR (18)
<b>Gramnegativos</b>	721 (94,1%)	57 (57%)	9 (50%)
<i>E. coli</i>	628 (87%)	46 (46%)	7 (38,9%)
<i>Klebsiella spp</i>	58 (7,6%)	2 (2%)	--
<i>Enterobacter spp</i>	16 (2,1%)	1 (1%)	--
<i>P. aeruginosa</i>	6 (0,8%)	--	--
<i>M. morgagni</i>	3 (0,3%)	1 (1%)	1 (5,5%)
<i>Citrobacter spp</i>	4 (0,5%)	--	--
<i>P. mirabilis</i>	4 (0,5%)	--	--
<i>S. marcescens</i>	2 (0,2%)	--	--
<i>N. meningitidis</i>	--	2 (2%)	--
<i>M. catharralis</i>	--	2 (2%)	--
<i>P. multocida</i>	--	1 (1%)	1 (5,5%)
<i>H. influenzae B</i>	--	1 (1%)	--
<i>C. jejuni</i>	--	1 (1%)	--
<b>Grampositivos</b>	45 (5,9%)	43 (43%)	9 (50%)
<i>Enterococcus spp</i>	37 (4,8%)	5 (5%)	--
<i>S. agalactiae</i>	3 (0,3%)	24 (24%)	3 (16,7%)
<i>S. aureus</i>	5 (0,6%)	7 (7%)	2 (11,1%)
<i>S. pneumoniae</i>		6 (6%)	3 (16,7%)
<i>L. monocytogenes</i>		1 (1%)	1 (5,5%)

Las dos IBIs por *Listeria* se produjeron en un neonato y en un niño de 36 días de vida. Las siete IBIs neumocócicas se diagnosticaron en lactantes >28 días de vida.

Tres lactantes fueron diagnosticados de infección por Herpes simple, con edades de 7, 8 y 61 días respectivamente. Los tres presentaban buen estado general a su llegada a urgencias y ausencia de lesiones cutáneas o clínica neurológica.

Fallecieron 4 de los 3.401 pacientes incluidos en el estudio (mortalidad 0,1%): dos lactantes de 77 días en los que no se identificó el agente causal (una de ellas desarrolló una sepsis con fallo multiorgánico y la otra presentaba un cuadro de hipotonía en estudio y falleció por un proceso

respiratorio), un lactante de 32 días de vida con sepsis meningocócica y una neonato de 7 días con sepsis por virus Herpes simple tipo I.

Otros 7 pacientes desarrollaron complicaciones o secuelas graves: 5 pacientes con meningitis por *E. coli*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, enterovirus (por desarrollo de miocarditis asociada) y herpes simple, respectivamente; un paciente con sepsis por *S. agalactiae* que desarrollo una artritis y miositis; y un lactante con enfermedad de Kawasaki.

### **Conclusiones principales del estudio**

La *E. coli* es la bacteria más frecuentemente implicada en IBIs e IBNIs en lactantes menores de 3 meses de edad con FSF, y también en el grupo específico de neonatos. El 50% de las bacteriemias en este grupo de edad se dan en lactantes con ITU. La *L. monocytogenes* es una causa muy poco habitual de IBI en este grupo de edad.

### **Limitaciones**

- el estudio incluye a lactantes febriles, sin tener en cuenta a aquellos pacientes con infección bacteriana afebril.
- no se dispone de información en relación a los antibiogramas y patrones de resistencia de las bacterias implicadas.

## Discusión

---

En las últimas décadas, se ha producido un cambio en la epidemiología de las IBIs diagnosticadas en lactantes menores de 3 meses. Aunque existen escasos datos sobre la incidencia relativa de cada bacteria en el siglo pasado, se estima que el *S. agalactiae* era la principal causa de bacteriemia en aquel entonces (51). En los años 1970s, era una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal (52, 53). Además de ser la primera causa de IBI, estudios realizados en las siguientes décadas mostraron que la bacteriemia por *S. agalactiae* se asociaba con una alta frecuencia a meningitis (39%), infección focal no-meníngea (10%) o sepsis (7%) (54).

Por estos motivos, se desarrollaron guías clínicas para la prevención de la infección neonatal por *S. agalactiae*, que recomendaban el uso de antibioterapia intraparto profiláctica en aquellas mujeres con determinados factores de riesgo (55-57). Tras la implantación de estas recomendaciones se objetivó un descenso en la incidencia de infecciones precoces por esta bacteria, aunque no se acompañó de una reducción en la incidencia de infecciones tardías (58-60)

Debido al descenso en la incidencia de IBIs por *S. agalactiae*, en la actualidad, la *E. coli* es la primera causa de bacteriemia en este grupo de edad, seguida del *S. agalactiae* y el *S. aureus* (43-45, 61, 62). El liderazgo de la *E. coli* como causante de bacteriemia se debe a expensas principalmente de ITUs bacteriémicas, mientras que las principales entidades en el caso de las bacteriemias por *S. agalactiae* son las bacteriemias ocultas y las sepsis. En los dos estudios multicéntricos españoles presentados en este capítulo, se observa esta relevancia de la *E. coli* seguida del *S. agalactiae* como principales bacterias causantes de IBI, así como las infecciones más frecuentemente producidas por cada una de ellas.

En cuanto a otras bacterias clásicamente identificadas como productores de infección bacteriana en los primeros meses de vida, la *L. monocytogenes* y los enterococos son en la actualidad causas excepcionales de IBI. Esto ha hecho que muchos autores planteen la necesidad de modificar las pautas antibióticas empíricas habitualmente recomendadas, sugiriendo que probablemente no sea necesaria la asociación rutinaria de ampicilina para cubrir estos microorganismos (63, 64), excepto en neonatos con meningitis. En el estudio llevado a cabo por el Grupo para el estudio del lactante febril de RISeuP-SPERG, sólo 2 de las 107 IBIs fueron producidas por *L. monocytogenes*, aunque una de ellas se diagnosticó en una lactante fuera del periodo neonatal. Aun así, dada la baja incidencia detectada, parecen adecuadas las recomendaciones indicadas en relación a la no asociación de manera sistemática de ampicilina a la antibioterapia empírica fuera del periodo neonatal. En lactantes >28 días, se debe valorar su asociación en función de la prevalencia de infecciones por *L. monocytogenes* y enterococos en cada medio.

Por último, aunque algunos estudios han encontrado al *S. pneumoniae* como una bacteria con una relativa importancia en las IBIs producidas en los lactantes de 60-90 días de vida, su incidencia sigue estando bastante por debajo de la de la *E. coli* y el *S. pneumoniae* (44). A diferencia de en el lactante mayor, existe poca evidencia de que la introducción de la vacunación conjugada antineumocócica haya influido en la incidencia de IBI neumocócica en el lactante menor de 3 meses, aunque algunos estudios sí han identificado una reducción, probablemente en relación con la inmunidad de grupo (65, 66).

En el caso concreto de las meningitis, el *S. agalactiae* sigue siendo el causante principal en la mayoría de las series publicadas (67, 68), aunque en algunas, la *E. coli* lo iguala en frecuencia (69). Analizando las sepsis y

meningitis diagnosticadas en nuestros dos estudios, se confirma que el *S. agalactiae* sí sigue teniendo especial relevancia como causante de estas infecciones más invasivas, superando en este caso a la *E. coli*.

Por otra parte, y a diferencia de cuando se analizan las IBIs de forma global, en las meningitis cobran relevancia el *S. pneumoniae* y la *N. meningitidis* en el lactante de 30-90 días de vida situándose en algunas series como segunda y terca causa de meningitis fuera del periodo neonatal (68). El *S. pneumoniae* es además el patógeno que más se relaciona con mala evolución, tanto en cuanto a mortalidad como a morbilidad. Aunque, como se ha comentado antes, la *L. monocytogenes* es en la actualidad un patógeno muy poco habitual (y casi inexistente por encima de los 30 días de vida), puede ser la responsable de hasta un 5-10% de las meningitis bacterianas comunitarias en el neonato, motivo por el cual sigue recomendándose asociar ampicilina al tratamiento con cefalosporinas en todo neonato con sospecha de meningitis (67, 68). El bajo número de pacientes fallecidos o con secuelas en nuestro estudio (0,1% y 0,2%, respectivamente) no permitió identificar si existía alguna bacteria relacionada con una mayor probabilidad de mala evolución.

Por último, cabe señalar que, aunque solo tres pacientes fueron diagnosticados de infección por herpes en nuestro estudio (prevalencia <0,1%), uno de ellos fue uno de los cuatro únicos lactantes que fallecieron y otro desarrolló complicaciones neurológicas. En muchas de las series publicadas, se observa que la mayoría de los lactantes con infecciones por herpes presentan convulsiones o lesiones cutáneas características (70). Sin embargo, en nuestro estudio los tres lactantes fueron clasificados como con buen estado general su llegada y ninguno presentaba estas dos características inicialmente, aunque dos de ellos sí desarrollaron convulsiones y clínica neurológica en su evolución posterior. La mortalidad de esta infección vírica está ligada a la forma de presentación, siendo

próxima a cero en los pacientes con enfermedad cutánea localizada (la más frecuente), de en torno al 15% en aquellos con infección del sistema nervioso central y de más del 50% en los pacientes con infección diseminada (71).

Parece adecuado realizar una técnica de reacción en cadena de la polimerasa para herpes en LCR e iniciar tratamiento empírico con aciclovir en todo neonato con fiebre y TEP alterado o pleocitosis y en todo lactante menor de 3 meses de edad que haya presentado convulsiones, vesículas mucocutáneas o signos sugestivos de encefalitis, incluso con la baja prevalencia descrita de esta infección, inferior al 0,5% de los lactantes de esta edad a los que se realiza punción lumbar (72, 73). Sin embargo, existe controversia en cuanto a la necesidad de buscar esta infección en neonatos con fiebre con buen estado general y sin pleocitosis, a pesar de que la ausencia de este parámetro no excluye la presencia de esta infección (74).



SECCIÓN 3  
PREDICTORES CLÍNICOS  
DE INFECCIÓN  
BACTERIANA

---



*Capítulo 5:*

*Utilidad del Triángulo de  
Evaluación Pediátrica, la edad y el  
grado de temperatura como  
predictores de riesgo de infección  
bacteriana*



## **Blood culture and bacteremia predictors in infants less than three months of age with fever without source**

Gómez B, Mintegi S, Benito J, Egireun A, García D, Astobiza E.

*Pediatr Infect Dis J.* 2010 Jan;29(1):43-7. doi: 10.1097/INF.0b013e3181c6dd14.

- Factor de impacto (2010): 3,064
  - Cuartil 1 (Pediatrics); Cuartil 2 (Infectious Diseases)
- 

### **Objetivos del estudio**

- evaluar la prevalencia de bacteriemia en lactantes febriles  $\leq 90$  días de vida atendidos en un SUP de un hospital terciario
- describir las bacterias aisladas en estos niños
- analizar qué factores se relacionan con una mayor probabilidad de presentar un hemocultivo positivo

### **Materiales y método**

Estudio retrospectivo descriptivo que incluye todos los lactantes  $\leq 90$  días atendidos con FSF en el SUP del H.U. Cruces durante 5 años (septiembre 2003 – agosto 2008). Los datos se extrajeron del registro del lactante  $\leq 90$  días con FSF del SUP del H.U. Cruces (*descrito en las páginas 17-20*).

Se consideró hemocultivo positivo aquel en el que se identificó crecimiento de un verdadero patógeno bacteriano (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Enterococcus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *L. monocytogenes* y *Salmonella* spp). El crecimiento de bacterias habitualmente

consideradas contaminantes, como *S. epidermidis*, *P. acnes* y *diphtheroids* spp, en pacientes inmunocompetentes no se consideró como positivo.

Se analizó la tasa de hemocultivo positivo en relación a diferentes factores que pueden ser fácilmente evaluables previo a la obtención del mismo: el estado general, la presencia o no de antecedentes personales de interés, el sexo, la edad, el grado de temperatura y el resultado de la tira de orina.

### Resultados principales de interés para la tesis

Durante los 5 años del estudio, se atendieron 1.125 lactantes  $\leq 90$  días con FSF, extrayéndose hemocultivo en 1.018 de ellos (91,5%). Ninguno de los pacientes en que no se extrajo hemocultivo fue diagnosticada de bacteriemia en una visita posterior. De los 1.125 lactantes, 899 (88,3%) fueron clasificados como previamente sanos y 970 (95,3%) como con buen estado general. El 53,3% consultaron con  $\leq 6$  horas de evolución de la fiebre.

Presentaron un hemocultivo positivo 23 de los 1.018 pacientes en los que se extrajo un hemocultivo (2,2%; IC 95% 1,3-3,1%), ocho de ellos con un urocultivo positivo a la misma bacteria. La tabla 6 muestra las bacterias aisladas en los hemocultivos y los diagnósticos recibidos por esos pacientes y la tabla 7 presenta la tasa de bacteriemia y BO por grupos de edad.

Tabla 6: Bacterias aisladas en los 23 hemocultivos positivos

Bacteria	n	Diagnósticos
<i>E. coli</i>	9	ITU (7), sepsis (1), BO (1)
<i>S. pneumoniae</i>	4	Meningitis bacteriana (1), BO (1), celulitis* (1)
<i>E. faecalis</i>	3	BO (3)
<i>N. meningitidis grupo B</i>	3	Meningitis bacteriana (2), BO (1)
<i>S. agalactiae</i>	2	Sepsis (1), celulitis (1)
<i>K. pneumoniae</i>	1	ITU (1)
<i>S. aureus</i>	1	BO (1)

\*paciente que no presentaba signos de infección cutánea a su llegada a Urgencias y desarrolló la celulitis durante su estancia en la Unidad de Observación.

Tabla 7: tasa de bacteriemia y de bacteriemia oculta por grupos de edad

Edad	Tasa de bacteriemia	Tasa de bacteriemia oculta
≤1 mes	8/243; 3,29% (1,04%–5,53%)	2/243; 0,82% (0%–1,95%)
1-2 meses	9/417; 2,15% (0,76%–3,55%)	3/417; 0,71% (0%–1,53%)
2-3 meses	6/358; 1,67% (0,34%–3,00%)	4/358; 1,11% (0,02%–2,20%)

Cuando se analizó la prevalencia de bacteriemia en función de los factores de riesgo propuestos mediante análisis univariante (tabla 8), sólo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en relación a los siguientes factores: estado general (bueno o malo), temperatura máxima ( $\leq 39,5^{\circ}\text{C}$  o  $> 39,5^{\circ}\text{C}$ ) y resultado de la tira reactiva de orina (leucocituria/nitrituria o ausencia de ambas).

Tabla 8: Análisis univariante de los factores de riesgo de presentar un hemocultivo positivo

Factor de riesgo	Prevalencia de hemocultivo positivo	OR (IC 95%)
<b>Antecedentes personales</b>		
Previamente sano	5/119 (4,2%)	2,15 (0,68–6,29)
No previamente sano	18/899 (2,0%)	
<b>Estado general</b>		
No buen estado general	6/48 (12,5%)	8,01 (2,76–23,05)
Buen estado general	17/970 (1,8%)	
<b>Edad</b>		
≤30 días	8/243 (3,3%)	1,72 (0,66–4,39)
>30 días	15/775 (1,9%)	
<b>Sexo</b>		
Varón	17/585 (2,9%)	2,13 (0,78–6,09)
Mujer	6/433 (1,4%)	
<b>Temperatura máxima</b>		
38-39,5°C	17/895 (1,9%)	3,37 (1,16–9,36)
>39,5°C	6/98 (6,1%)	
<b>Tira reactiva de orina*</b>		
Leucocituria y/o nitrituria	10/178 (5,6%)	3,70 (1,48–9,19)
No leucocituria ni nitrituria	13/822 (1,6%)	

\*información no disponible en 9 pacientes

El análisis multivariante mostró que sólo el estado general (OR 8,37 [IC 95%: 2,84-21,97] para aquellos clasificados como con no buen estado general) y el resultado de la tira reactiva de orina (OR 3,73 [IC 95%: 1,54–8,80] para aquellos con leucocituria y/o nitrituria) fueron predictores de presentar un hemocultivo positivo. La prevalencia de bacteriemia en lactantes con buen estado general y tira reactiva de orina sin leucocituria ni nitrituria fue del 1% (8/786).

De los 1.018 lactantes, 217 (21,3%) presentaban una temperatura rectal <38°C a su llegada al SUP, pero refiriendo haber presentado fiebre termometrada en domicilio. De ellos, dos (0,9%) presentaron un hemocultivo positivo.

Se analizó también el rendimiento del recuento leucocitario, del recuento absoluto de neutrófilos y del valor de la PCR para predecir la presencia de bacteriemia. La PCR fue el parámetro con mayor área bajo la curva ROC (0,847; IC 95% 0,754-0,940), pero sin diferencias estadísticamente significativas al compararla con la del recuento absoluto de neutrófilos (0,711; IC 95% 0,585-0,838) y el recuento leucocitario (0,679; IC 95% 0,553-0,804). La sensibilidad y especificidad de un valor de PCR de 70 fueron respectivamente del 69,6% (IC 95%: 49,1-89,4%) y 99,3% (IC 95%: 98,5%–99,6%). Los puntos de corte más comunes para el recuento leucocitario (15.000/mcL) y el recuento absoluto de neutrófilos (10.000/mcL) presentaron sensibilidades inferiores.

### **Conclusiones principales del estudio**

Se identificó una tasa de hemocultivo positivo del 2,2% entre los lactantes ≤90 días de vida que consultaron por FSF. La clasificación del estado general del paciente como no bueno y la presencia de leucocituria y nitrituria en la

tira reactiva de orina fueron predictores de bacteriemia, aunque la prevalencia en aquellos pacientes con buen estado general y tira reactiva de orina normal fue del 1%, por lo que sigue siendo recomendable la extracción de hemocultivo en todo lactante  $\leq 90$  días de con FSF. El valor de la PCR, el recuento leucocitario y el recuento absoluto de neutrófilos no fueron buenos predictores de forma aislada de bacteriemia.

### **Limitaciones**

- estudio unicéntrico y retrospectivo, aunque basado en un registro prospectivo en el que se lleva a cabo un seguimiento protocolizado de los pacientes, tal como se indica en el capítulo 3.
- el hecho de que la valoración del estado general fuera realizada por parte de un pediatra experimentado mediante la evaluación del TEP podría limitar la generalización de los resultados a aquellos centros en que este ítem se valore de una forma menos estructurada.

## **Is 15 days an appropriate cut-off age for considering serious bacterial infection in the management of febrile infants?**

Garcia S, Mintegi S, Gomez B, Barron J, Pinedo M, Barcena N, et al.

*Pediatr Infect Dis J.* 2012 May;31(5):455-8. doi:

10.1097/INF.0b013e318247b9f2.

- Factor de impacto (2012): 3,569
  - Cuartil 1 (Pediatrics); Cuartil 2 (Infectious Diseases)
- 

### **Objetivo del estudio**

Identificar si los 15 días de vida es un punto adecuado para seleccionar lactantes de mayor riesgo de presentar una infección bacteriana.

### **Materiales y método**

Estudio retrospectivo descriptivo que incluye todos los lactantes  $\leq 90$  días atendidos con FSF en el SUP del H.U. Cruces durante 7 años (septiembre 2003 – agosto 2010). Los datos se extrajeron del registro del lactante  $\leq 90$  días con FSF del SUP del H.U. Cruces (*descrito en las páginas 17-20*).

Se consideró ITU a: a) el crecimiento en urocultivo de  $\geq 50.000$  UFC/mL de una única bacteria, y b) el crecimiento de 10.000-50.000 UFC/mL de una única bacteria si asociaba leucocituria o nitrituria. En ambos casos, la muestra de orina debió recogerse por método estéril (sondaje uretral).

Se analizó la prevalencia de infección bacteriana por semanas de edad.

### Resultados principales de interés para la tesis

Durante los 7 años del periodo de estudio, se atendieron 1.575 lactantes  $\leq 90$  días de vida con FSF, de los cuales 307 (19,4%) tenían una edad  $\leq 28$  días de vida. Un total de 311 pacientes (19,7%; IC 95% 17,7-21,7%) fueron diagnosticados de alguna infección bacteriana, con una prevalencia de IBI del 2,3% (IC 95% 1,6-3,1%).

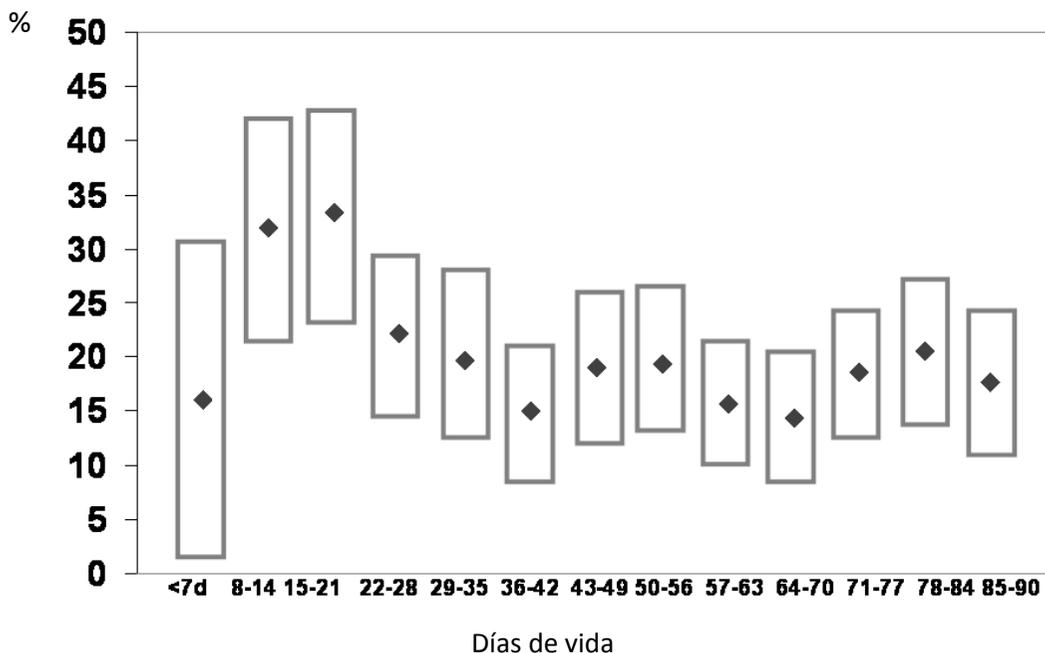
La tabla 9 muestra la prevalencia de cada una de las diferentes infecciones bacterianas por grupos de edad. La prevalencia global de infección bacteriana en lactantes de 15-21 días de vida fue del 33,3% (IC 95% 23,7-42,9%), similar a la que presentaron los lactantes de 8-14 días (31,9%; IC 95% 21,1-42,7%) y superior a la de los lactantes mayores de 21 días (18,3%; IC 95% 16,3-20,3%). La figura 1 presenta la prevalencia global de infección bacteriana semana a semana de edad.

Tabla 9: prevalencia de las distintas infecciones bacterianas por grupos de edad.

	ITU	Bacteriemia	Sepsis	Meningitis	Otros*	Total
<b><math>\leq 7</math> días (25)</b>	4 (16%)	-	-	-	-	<b>16%</b>
<b>8- 14 días (72)</b>	19 (26,3%)	1 (1,4%) con ITU asociada	1 (1,4%)	2 (2,7%)	-	<b>31,9%</b>
<b>15- 21 días (93)</b>	26 (28%)	2 (2,1%) con ITU asociada	2 (2,1%)	1 (1,1%)	-	<b>33,3%</b>
<b>22- 28 días (117)</b>	25 (21,3%)	-	-	1 (0,9%)	-	<b>22,2%</b>
<b>29-60 días (641)</b>	100 (15,6%)	13 (2%); 6 con ITU asociada	1 (0,1%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)	<b>18,2%</b>
<b>61-90 días (627)</b>	100 (15,9%)	7 (1,1%); 2 con ITU asociada	2 (0,3%)	-	1 (0,1%)	<b>17,5%</b>

*\*incluyen 2 celulitis y 1 otitis media aguda en pacientes con exploración física normal a su llegada al SUP.*

Figura 1: prevalencia de infección bacteriana por semanas de edad



### Conclusiones principales del estudio

La prevalencia de infección bacteriana no es homogénea en los lactantes menores de 3 meses de edad y es superior en aquellos con una edad  $\leq 21$  días de vida. Los lactantes de 15-21 días de vida tienen una prevalencia similar a los lactantes  $\leq 15$  días de vida y superior a los lactantes de 21-28 días de vida. De acuerdo a estos resultados, el punto de corte más adecuado para identificar únicamente por la edad a un subgrupo de lactantes con mayor riesgo de presentar una infección bacteriana sería el de 21 días.

### Limitaciones

- estudio unicéntrico y retrospectivo, aunque basado en un registro prospectivo en el que se lleva a cabo un seguimiento protocolizado de los pacientes, tal como se indica en el capítulo 3.

- escaso número de lactantes en la primera semana de vida incluidos, debido en parte a que las primeras 48-72 horas de vida permanecen en la planta de Maternidad, lo que probablemente infraestime la tasa de infección bacteriana obtenida en este grupo.
- no se realizó hemocultivo a todos los pacientes incluidos, aunque el porcentaje fue superior al 95% en menores de 60 días y de en torno al 80% en lactantes de 60-90 días. Además, el seguimiento realizado de los pacientes confirma la adecuada evolución de aquellos en que no se realizó esta prueba.

## **Invasive bacterial infections in young afebrile infants with a history of fever**

Mintegi S, Gomez B, Carro A, Diaz H, Benito J.

*Arch Dis Child.* 2018 Jul;103(7):665-669. doi: 10.1136/archdischild-2017-313578.

- Factor de impacto (2017): 3,258
  - Cuartil 1 (Pediatrics)
- 

### **Objetivo del estudio**

Determinar la prevalencia de IBI e IBNI en lactantes  $\leq 90$  días con FSF en relación a la presencia o ausencia de fiebre a su llegada al SUP.

### **Materiales y método**

Estudio retrospectivo descriptivo que incluye todos los lactantes  $\leq 90$  días atendidos con FSF en SUP del H.U. Cruces durante 13 años (septiembre 2003 – agosto 2016). Los datos se extrajeron del registro del lactante  $\leq 90$  días con FSF del SUP del H.U. Cruces (*descrito en las páginas 17-20*).

Los lactantes incluidos en el estudio se dividieron en dos grupos:

- grupo febril: aquellos que presentaron una temperatura rectal  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  en el SUP
- grupo afebril: aquellos con una temperatura  $< 38^{\circ}\text{C}$  en el SUP.

Se excluyeron aquellos pacientes en que la fiebre había sido detectada por primera vez a su llegada al SUP (consulta por otro motivo diferente a la presencia de fiebre) y aquellos pacientes en los que la temperatura máxima

medida en domicilio o la temperatura termometrada en el SUP no estaba recogida en el informe médico.

Para la definición de sepsis, se adaptaron los criterios publicados por Goldstein en 2005 (50), con la única excepción de que aquellos pacientes con TEP normal y leucocitosis no fueron etiquetados de sepsis si no presentaron ningún otro criterio clínico de sepsis (taquicardia, bradicardia, taquipnea o signos de disfunción orgánica)

Se definió ITU como la presencia de un urocultivo con crecimiento de  $\geq 10.000$  UFC/mL con leucocituria asociada.

Se analizó como variable resultado principal la proporción de pacientes diagnosticados de IBI en cada uno de los dos grupos y como variable resultado secundaria la prevalencia de IBNI en cada grupo.

### **Resultados principales de interés para la tesis**

Durante el periodo de estudio, se atendieron 3.081 lactantes  $\leq 90$  días de vida con FSF. De ellos, en 2.470 (80,1%) estaba registrada la temperatura máxima en domicilio y la que presentaba en el SUP. Hubo 678 lactantes (27,4%; IC 95% 25,7-29,2%) afebriles a su llegada al SUP, pero con una temperatura termometrada en domicilio  $\geq 38^{\circ}$ , y 1.792 lactantes febriles a la llegada al SUP (72,5%; ICV 95% 70,7-74,2%). La tabla 10 presenta las características epidemiológicas de ambos grupos y la tabla 11 las pruebas complementarias realizadas en cada grupo

Tabla 10: características epidemiológicas de los lactantes afebriles y febriles a su llegada a Urgencias

	Afebriles (678)	Febriles (1.792)	p
Buen estado general	667 (98,4%)	1.728 (97,0%)	0,01
Edad ≤21 días	76 (11,2%)	243 (13,5%)	n.s.
Sexo (varón)	387 (57,1%)	1.046 (58,4%)	n.s.
Previamente sano	575 (84,8%)	1.554 (86,7%)	n.s.
Duración de la fiebre <6 horas	247/637 (38,7%)	926/1.661 (55,7%)	<0,01

Tabla 11: pruebas complementarias realizadas en lactantes afebriles y febriles a su llegada a Urgencias

	Afebriles (678)	Febriles (1.792)	p
Tira de orina	665; 98,0% (96,7-98,8)	1.772; 98,8% (98,2-99,2)	n.s.
Urocultivo	519; 76,6% (73,2-79,5)	1.435; 80,2% (78,1-81,9)	n.s.
Analítica sanguínea	605; 89,2% (86,6-91,3)	1.689; 94,2% (93,0-95,2)	<0,01
Hemcultivo	616; 90,8% (88,4-92,8)	1.701; 94,8% (93,8-95,8)	<0,01
Análisis de LCR	97; 14,3% (11,8-17,1)	474, 26,4% (24,4-28,5)	<0,01

*Se indica el número absoluto, el porcentaje y el intervalo de confianza al 95%*

Globalmente, 59 lactantes (2,4%; IC 95% 1,8-3,0%) fueron diagnosticados de una IBI (46 bacteriemias, 7 meningitis bacterianas y 6 sepsis) y 405 (16,4%; IC 95% 15,0-17,9%) fueron diagnosticados de una IBNI. La tabla 12 muestra las prevalencias en cada grupo.

Tabla 12: Prevalencias de infección bacteriana invasiva y no invasiva en lactantes febriles y afebriles a su llegada al SUP

	Afebriles (678)	Febriles (1,792)
<b>Infección bacteriana invasiva</b>	<b>16; 2,4% (1,4-3,8%)</b>	<b>43; 2,4% (1,8-3,2%)</b>
Sepsis	2; 12,5% (3,5-36,0%)	4; 9,3% (3,6-21,6%)
Meningitis bacteriana	0	7; 16,3% (8,1-30%)
Bacteriemia oculta	4; 25% (10,1-49,5%)	15; 34,9% (22,4-49,8%)
Bacteriemia con foco*	10; 62,5% (38,6-81,5%)	17; 39,5% (26,3-54,4%)
<b>Infección bacteriana no invasiva</b>	<b>105; 15,5% (12,9-18,4%)</b>	<b>300; 16,7% (15,1-18,5%)</b>

*Se indica el número absoluto de infecciones diagnosticadas, el porcentaje que supone y el intervalo de confianza al 95%*

*\* de estos 27 lactantes, 25 presentaron una infección del tracto urinario bacteriémica; uno, una celulitis; y otro, una otitis media aguda. Los lactantes diagnosticados de celulitis y otitis media aguda presentaban una exploración física normal a su llegada y el foco se identificó posteriormente.*

De los 16 lactantes afebriles en Urgencias y que fueron diagnosticados de una IBI, 14 presentaban buen estado general y 12 tenían una edad superior a 21 días de vida.

### **Conclusiones principales del estudio**

La prevalencia de IBI en lactantes  $\leq 90$  días con historia de fiebre no varía con la presencia o no de fiebre cuando es evaluado en el SUP. La ausencia de fiebre a su llegada al SUP no es un factor de bajo riesgo de IBI por lo que el manejo de aquellos lactantes con fiebre referida en domicilio pero que se encuentran afebriles cuando son evaluados en el SUP debe ser similar a la de aquellos en los que se objetiva fiebre a su llegada.

### **Limitaciones**

- no está recogido el dato de si los pacientes recibieron o no tratamiento antitérmico previo a su valoración en el SUP
- se desconoce la vía de determinación de la temperatura en domicilio
- no se realizó punción lumbar a todos los pacientes incluidos, aunque el seguimiento de los pacientes llevado a cabo hace muy poco probable que se perdiera algún caso de meningitis bacteriana. Además, las guías actuales no recomiendan la realización sistemática de esta prueba por lo que no sería ético su realización únicamente con fines de investigación.

## Discusión

---

### La valoración del estado general. El Triángulo de Evaluación Pediátrica

En todo lactante  $\leq 90$  días con FSF está indicada la realización de pruebas complementarias por el mayor riesgo que tiene, respecto a edades posteriores, de presentar una IBI. Sin embargo, existen una serie de datos clínicos que pueden ser evaluados antes de la realización de dichas pruebas complementarias y que permiten ya de por sí clasificar a ciertos lactantes en un subgrupo de alto riesgo.

De entre ellos, el que más se relaciona con un riesgo mayor es la presencia de un estado general alterado. En nuestro estudio (**estudio A**), la presencia de un estado general alterado se relacionó con una OR de 8,01 (IC 95% 2,76–23,05) de presentar un hemocultivo positivo. Así, la prevalencia de bacteriemia en aquellos pacientes con alteración del estado general fue del 12,5%, frente al 1,8% en aquellos con buen estado general. Estudios previos ya han demostrado que la valoración del estado general de un paciente con fiebre es el predictor más fuerte de infección grave. Craig et al estudiaron en una muestra de más de 15.000 visitas a Urgencias por fiebre en pacientes menores de 5 años de edad la utilidad de 40 síntomas y signos clínicos para predecir la presencia de ITU, neumonía o bacteriemia (75). De ellos, el que más incremento la probabilidad de ser diagnosticado de una neumonía o una bacteriemia fue la clasificación del estado general como “alterado” (OR aprox 5,5 para neumonía y  $>10$  para bacteriemia). En el caso de la ITU, este ítem sólo fue superado por la presencia de síntomas urinarios. Como limitación en la aplicabilidad práctica, no se indicaba cómo se definía un estado general como “alterado”.

Nigrovic et al analizaron el rendimiento de la escala Yale (76) para predecir el riesgo de IBI en lactantes febriles menores de 2 meses de edad. La prevalencia de IBI en su muestra de más de 4.500 lactantes fue del 2.1%. La

sensibilidad de una puntuación  $\leq 10$  fue de solo el 24% (77). En ese mismo estudio, la valoración subjetiva no estructurada de presentar una IBI realizada por el pediatra al cargo del riesgo presentó un mayor VP negativo que la escala Yale.

En nuestro SUP, utilizamos la valoración del TEP como primer paso tanto en el Triage como en la valoración inicial de la atención médica de todo paciente. Esta herramienta, desarrollada por la Academia Americana de Pediatría, permite establecer una primera impresión general de la situación fisiopatológica de cualquier paciente pediátrico únicamente mediante la valoración de datos visuales y auditivos (49). El TEP evalúa tres aspectos clínicos: la apariencia, el esfuerzo respiratorio y la circulación cutánea. Para que un paciente sea clasificado como estable, los tres ítems deben ser normales. Varios estudios han demostrado la utilidad de la valoración de esta herramienta por parte de enfermería en Triage, confirmando una correlación con el TEP realizado posteriormente por el pediatra (78) y con la probabilidad de ingreso hospitalario (79).

Otros estudios centrados específicamente en el lactante febril menor de 3 meses han encontrado también prevalencias de IBI notablemente superiores en aquellos pacientes clasificados como con “mal estado general”, bien utilizando el TEP para este objetivo o de acuerdo a la impresión clínica no estructurada del pediatra (**estudios G y M**, incluidos en el capítulo 7). Dentro del subgrupo de pacientes con IBI, la alteración del estado general a la llegada al Servicio de Urgencias es también un factor de mala evolución (80).

### **La edad**

Del mismo modo que los lactantes  $\leq 90$  días de vida presentan una prevalencia de IBI superior a la que tienen los lactantes mayores, dentro de

este subgrupo, hay también una relación inversa entre la edad y el riesgo de sufrir una IBI.

Los criterios de Boston y Philadelphia consideran a los lactantes  $\leq 28$  días de vida como de alto riesgo (31, 32), mientras que los de Rochester no incluyen ningún punto de corte inferior de edad (30). Al igual que los dos primeros sistemas de clasificación, la mayoría de las guías clínicas desarrolladas en años posteriores, mantuvieron el punto de corte de 28 días como aquel por debajo del cual un lactante con fiebre debía ser considerado como de alto riesgo únicamente por los días de vida. Así, en neonatos dichas guías recomiendan un manejo más agresivo que incluye la realización de manera sistemática de examen de LCR y el ingreso con tratamiento antibiótico empírico (3, 27, 81).

Sin embargo, estudios posteriores han replanteado si este es el punto de corte más adecuado. Aunque el utilizar la edad de 28 días pudiera ser útil desde un punto de vista práctico, ya que coincide con la edad por debajo de la cual se clasifica a un lactante como neonato, pudiera no ser el punto de corte óptimo. Schwartz et al analizaron la prevalencia de infección bacteriana en 449 neonatos por semanas de vida. Su objetivo principal era valorar si los criterios de bajo riesgo eran útiles para descartar infección bacteriana en neonatos, pero como resultado secundario encontraron que la prevalencia de esta disminuía de un 26,1% en neonatos de 8 a 14 días de vida a un 17,9% en neonatos de 15 a 21 días y a 12,1% en aquellos con edad de 22 a 28 días (82). Pantell et al, por su parte, analizaron una muestra de más de 3.000 lactantes <3 meses de edad con fiebre atendidos en Urgencias y desarrollaron un modelo predictivo de bacteriemia o meningitis bacteriana en el cual proponían el punto de corte de 25 días de vida (83).

En el **estudio E** incluido en esta sección, se analizó la prevalencia de infección bacteriana semana a semana en 1.575 lactantes  $\leq 90$  días de vida con FSF,

incluyendo 307 neonatos, observándose una clara caída de la prevalencia a partir de la tercera semana de vida y que la prevalencia de infección bacteriana se mantenía estable a partir de esa edad hasta los 90 días. Aunque las diferencias se debieron especialmente a la mayor prevalencia de ITUs en lactantes  $\leq 21$  días de vida, estos lactantes más pequeños también presentaron una mayor prevalencia de sepsis y meningitis (1,5% frente a 0,2% y 1,5% frente a 0,1%, respectivamente).

Estos hallazgos aconsejan replantear si el clásico punto de corte de 28 días de vida es el más adecuado para seleccionar un subgrupo de pacientes de alto riesgo de IBI únicamente por la edad o debe ser sustituido por el de 21 días, como ya utilizan algunos algoritmos de manejo más recientes. Esta última es la edad utilizada por algunos algoritmos de manejo más recientes, como el Step-by-Step, que será presentado en el capítulo 9.

Otro aspecto relacionado con la edad que genera discusión es si la edad por encima de la cual un lactante puede ser manejado individualizadamente sin necesidad de realizar analítica sanguínea de manera sistemática debe ser la de 2 o 3 meses. La mayoría de las guías aconsejan la de 3 meses y a partir de dicha edad utilizar ya las recomendaciones del “lactante mayor”. Sin embargo, algunos autores propugnan que el manejo de los lactantes de 60-90 días de vida puede ser igual al del lactante mayor de 3 meses de edad, realizando en ellos tira de orina y, únicamente en caso de presentar alteración del estado general, tira de orina alterada o fiebre elevada, analítica sanguínea (84). De hecho, los criterios de Rochester y de Philadelphia se crearon inicialmente para orientar el manejo de los lactantes menores de 60 días y de 29 a 56 días, respectivamente. Existen, sin embargo, pocos estudios que analicen específicamente la prevalencia de infección bacteriana en el tercer mes de vida comparándola con la existente en lactantes menores o mayores, por lo que la evidencia al respecto es escasa.

Un estudio publicado por Hsiao et al en 2006 obtuvo una prevalencia similar en lactantes de 57-89 días de vida y lactantes de 90-179 días de vida, aunque solo incluyeron 4 IBIs, siendo el resto ITUs, lo que no permitió ver si existían diferencias en la prevalencia de IBI, de mayor interés en la práctica (85).

Como sucede con todas las variables cuantitativas continuas utilizadas en la práctica clínica para la toma de decisiones (temperatura, valores de parámetros analíticos...), la elección de un punto de corte mayor o menor implica ponderar los riesgos y beneficios de escoger una opción más o menos conservadora.

### **El grado de temperatura**

Aunque no tanto como sucede con la edad, existe también cierta controversia en la actualidad en cuanto a la utilidad del grado de temperatura para predecir el riesgo de presentar una IBI en lactantes pequeños. La mayoría de las guías, tanto las clásicas como aquellas desarrolladas más recientemente, no incluyen este factor en la toma de decisiones, recomendando la realización del mismo tipo de pruebas complementarias independientemente de la fiebre que presente el lactante. La prevalencia de bacteriemia sí se incrementa con el grado de temperatura. En el **estudio A**, se encontró una prevalencia de 6,1% en aquellos con una temperatura máxima superior a 39,5°C y de 1,9% en los que presentaban fiebre inferior a 39,5°C, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Además, existe poca evidencia de que por debajo de un determinado valor de fiebre, la prevalencia sea tan baja que permita llevar a cabo un manejo menos agresivo y evitar la realización de analítica sanguínea y hemocultivo.

En este sentido, algunos autores han intentado establecer puntos de corte por encima y debajo de los cuales el manejo sea diferente. Así, por ejemplo, Pantell et al, en el estudio citado en el punto previo, incluía en su modelo predictivo la temperatura  $<38,6^{\circ}\text{C}$  rectal como aquella por debajo de la cual el riesgo de presentar una bacteremia o meningitis bacteriana es menor, sugiriendo que pudiera ser suficiente la realización de un estudio de orina en aquellos lactantes  $>25$  días de vida con buen estado general y una temperatura rectal  $<38,6^{\circ}\text{C}$  (83). En este grupo de pacientes, obtenían una prevalencia de bacteriemia o meningitis bacteriana del 0,4%, comparada con 1,2% en aquellos con buen estado general,  $>25$  días de vida, pero con una temperatura rectal  $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$ . Como limitaciones a estos hallazgos, no en todos los pacientes se les determinó la temperatura por vía rectal y en aquellos con medición axilar, se les añadía  $0,5^{\circ}\text{C}$  a la temperatura obtenida. Además, incluyeron lactantes con fiebre e infección focal identificada (un tercio de los pacientes recibieron el diagnóstico de infección respiratoria de vías altas o bronquiolitis y otro 20% el de otitis media aguda o gastroenteritis bacteriana). Además, sólo se realizó hemocultivo al 83% de los menores de un mes y al 71% de los mayores de esa edad. Todo esto pudiera haber infraestimado la prevalencia real de bacteriemia en lactantes con fiebre sin foco.

En cuanto a cómo actuar en pacientes que han presentado fiebre en domicilio pero que se encuentran afebriles a su llegada a Urgencias, tanto en el estudio previo como en otro llevado a cabo en 109 neonatos con fiebre, se encontró una menor prevalencia de infección bacteriana en aquellos que se encontraban afebriles en Urgencias. Sin embargo, los autores de ambos estudios concluían que en estos pacientes no estaba indicado un manejo diferente, recomendando la realización de las mismas pruebas complementarias que se indicarían en caso de que estuviese febril. En nuestro estudio, que incluye casi 2.500 lactantes con FSF, no encontramos

diferencias ni en la tasa de IBI ni en la de IBNI, apoyando esas mismas recomendaciones. Como limitaciones del estudio, debemos señalar que se desconoce si los pacientes recibieron tratamiento antitérmico previo a la visita al SUP y la vía en la que se tomó la temperatura en domicilio (siempre por vía rectal cuando se termometra en el SUP). La temperatura rectal es la más recomendada para determinar la temperatura central en lactantes (86, 87) y la aconsejada para este objetivo para la mayoría de las guías. Algunas como la NICE, sin embargo, aconsejan el uso de la vía axilar en neonatos y la axilar o la timpánica infrarroja en lactantes mayores (3). Aunque la diferencia media entre la temperatura medida vía axilar y rectal es de 0,5°C (inferior por vía axilar), el rango de diferencias entre ambas es muy amplio y variable dependiendo, entre otros factores, de si nos encontramos en las primeras horas del proceso febril o cuando este está ya establecido, por lo que a efectos prácticos, se desaconseja llevar a cabo la conversión (88). En cuanto a los métodos de medición infrarrojos, los estudios que comparan las diferentes vías muestran resultados en ocasiones contradictorios, pero parece que la temperatura timpánica presenta variaciones amplias respecto a la obtenida por vía rectal, proporcionando mediciones tanto más elevadas como inferiores, por lo que no es adecuada para la toma de decisiones en el lactante (89-93).

SECCIÓN 4  
RENDIMIENTO DE LAS  
PRUEBAS  
COMPLEMENTARIAS PARA  
IDENTIFICAR INFECCIONES  
BACTERIANAS

---



*Capítulo 6:*

*Rendimiento de la tira reactiva de  
orina para identificar infección del  
tracto urinario*



## **Use of urine dipstick evaluating young Infants with fever without a source and positive urine culture**

Mintegi S, Gomez B, Urra E, Romero A, Paniagua N, Lopez E, et al

*Pediatr Infect Dis J.* 2011 Dec;30(12): 1103-5. doi: 10.1097/INF.0b013e31822cbb5f.

- Factor de impacto (2011): 3,577
- Cuartil 1 (Pediatrics); Cuartil 2 (Infectious Diseases)

---

### **Objetivo del estudio**

Analizar las características de los pacientes atendidos en un SUP por FSF y que presentan un urocultivo positivo, comparando los subgrupos de pacientes con resultado normal y patológico en la tira reactiva de orina (detección de leucocituria y/o nitrituria).

### **Materiales y método**

Estudio retrospectivo descriptivo que incluye todos los lactantes  $\leq 90$  días atendidos con FSF en el SUP del H.U. Cruces durante 6 años (septiembre 2003 – agosto 2009). Los datos se extrajeron del registro del lactante  $\leq 90$  días con FSF del SUP del H.U. Cruces (*descrito en las páginas 17-20*).

Hasta 2008, se realizaba inicialmente tira reactiva de orina recogida mediante bolsa perineal, obteniéndose urocultivo por sondaje uretral únicamente en aquellos pacientes con leucocituria y/o nitrituria. No se recogía urocultivo en aquellos pacientes en que la tira reactiva de orina no mostraba ninguno de estos dos parámetros. A partir del 2008, se recoge muestra de orina por sondaje urinario para realización de tira reactiva de

orina y urocultivo en todos los pacientes, sin recogida previa de muestra por bolsa perineal a modo de screening. La lectura de la tira de orina la realizó personal de enfermería de los servicios de urgencias entrenado en dicha técnica.

Se consideró urocultivo positivo al crecimiento de  $\geq 10.000$  UFC/mcL de un único patógeno bacteriano.

### **Resultados principales de interés para la tesis**

Durante el periodo de estudio, se atendieron 1.376 lactantes, obteniéndose urocultivo en 774. De ellos, 246 presentaron un urocultivo positivo y se dispuso del resultado de la tira reactiva de orina registrado en 239 pacientes, que conforman la población a estudio. La tira reactiva de orina mostró leucocituria y/o nitrituria en 187 de los 239 pacientes (78,2%).

Los grupos de pacientes con tira reactiva de orina normal y patológica fueron similares en relación al sexo y grado de temperatura. Los lactantes con tira reactiva de orina normal fueron menores, pero sin diferencias estadísticamente significativas (28,5% fueron  $\leq 28$  días de vida frente al 18,9% de los pacientes con tira de orina patológica;  $p=0,12$ ).

La tabla 13 muestra la comparación entre ambos grupos en relación a la bacteria aislada en el urocultivo y los valores del recuento leucocitario, PCR y PCT y la tabla 14, la comparación de dichos valores entre los pacientes con urocultivo positivo y tira de orina normal y aquellos con urocultivo negativo y diagnosticados de FSF.

Tabla 13: características de los pacientes con urocultivo positivo en función de los resultados de la tira de orina.

	Pacientes con tira de orina patológica (n=187)	Pacientes con tira de orina normal (n=52)	p
<b>Bacteria aislada en el urocultivo</b>			
<i>Escherichia Coli</i>	155/187 (82,8%)	33/52 (63,4%)	<0,01
<i>Enterococcus faecalis</i>	3/187 (1,6%)	3/187 (1,6%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3/187 (1,6%)	6/52 (11,5%)	
<i>Proteus mirabilis</i>	1/187 (0,5%)	4/52 (7,6%)	
<b>Valores analíticos</b>			
Leucocitos/mcL (mean ± SD)	15,857 ± 6,909	10,632 ± 6,356	<0,01
>15.000 leucocitos/mcL	90/184 (48,9%)	9/49 (18,4%)	<0,01
>10.000 neutrófilos/mcL	59/182 (32,4%)	6/49 (12,2%)	<0,01
Proteína C reactiva (mg/L)	57±61	12±17	<0,01
Proteína C reactiva > 20 mg/L	127/185 (68,6%)	10/49 (20,4%)	<0,01
Procalcitonina (n=80)	5,2±16,2	0,1±0,3	<0,01
Procalcitonina >0,5 ng/mL	19/52 (36,5%)	1/28 (3,6%)	<0,01

Tabla 14: comparación de los pacientes con urocultivo negativo diagnosticados de fiebre sin foco y los pacientes con tira de orina normal y urocultivo positivo

	Pacientes con urocultivo negativo diagnosticados de fiebre sin foco (n=414)	Pacientes con urocultivo positivo y tira de orina normal (n=52)	p
<b>Valores analíticos</b>			
>15.000 leucocitos/mcL	669/384 (18,0%)	9/49 (18,4%)	1
>10.000 neutrófilos/mcL	27/384 (7,0%)	6/49 (12,2%)	0,24
Proteína C reactiva > 20 mg/L	68/384 (17,7%)	10/49 (20,4%)	0,69
Procalcitonina >0,5 ng/mL	6/148 (4,1%)	1/28 (3,6%)	1

De los 52 pacientes con tira de orina negativo y urocultivo positivo, 26 (50%) fueron manejados inicialmente de manera ambulatoria (todos menos uno, sin tratamiento antibiótico). De estos, 18 fueron reevaluados en el SUP tras la llegada del urocultivo y los otros 8 fueron controlados por su pediatra de atención primaria. De los 18 reevaluados en el SUP, todos presentaban buen

estado general: 16 fueron dados de alta (4 con tratamiento antibiótico) y 2 fueron ingresados en planta con tratamiento antibiótico.

### **Conclusiones principales del estudio**

La detección de un urocultivo positivo es un hallazgo relativamente frecuente entre los lactantes menores de 3 meses con FSF y un porcentaje significativo de ellos presentan una tira reactiva de orina sin leucocituria ni nitrituria. Teniendo en cuenta que en este subgrupo de pacientes con tira de orina normal los parámetros infecciosos en la analítica sanguínea se elevan con menor frecuencia que en aquellos con tira de orina patológica, y en una frecuencia similar a la de aquellos con FSF, es probable que el ingreso con antibioterapia no sea necesario en todos ellos.

### **Limitaciones**

- estudio unicéntrico y retrospectivo, aunque basado en un registro prospectivo en el que se lleva a cabo un seguimiento protocolizado de los pacientes, tal como se indica en el capítulo 3.
- durante los primeros años de registro, no se realizó urocultivo a aquellos pacientes que presentaban una tira de orina negativa para leucocituria y nitrituria, lo que limitó el tamaño de este subgrupo.
- no se realizó DMSA a todos los pacientes incluidos ni se registró el resultado de aquellos en que se realizó; este dato habría aportado más información en cuanto a la probabilidad de que aquellos pacientes con tira de orina normal presentaran una verdadera ITU o una bacteriuria asintomática.

## **Using a urine dipstick to identify a positive urine culture in young febrile infants is as effective as in older patients**

Velasco R, Benito H, Mozun R, Trujillo JE, Merino PA, de la Torre M, Gomez B; Group for the Study of Febrile Infant of the RiSEUP-SPERG Network.

*Acta Paediatr.* 2015 Jan;104(1):e39-44. doi: 10.1111/apa.12789.

- Factor de impacto (2015): 1,647
  - Cuartil 2 (Pediatrics)
- 

### **Objetivo del estudio**

Determinar el rendimiento de la tira reactiva de orina para identificar lactantes febriles  $\leq 90$  días de vida con un urocultivo positivo.

### **Materiales y método**

Subanálisis de un estudio prospectivo multicéntrico observacional diseñado para determinar el riesgo de IBI en lactantes febriles  $\leq 90$  días de vida y una tira de orina alterada. Dicho estudio fue llevado a cabo desde el 1 de octubre del 2011 hasta el 30 de septiembre del 2013 y en él participaron 19 hospitales españoles de 8 comunidades autónomas miembros de la Red de investigación de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría/Spanish Pediatric Emergency Research Group (RISeuP/SPERG).

Para ser incluido en dicho estudio, el paciente debía cumplir los siguientes criterios: a) edad  $\leq 90$  días; b) consultar por FSF; c) disponer de los resultados del hemograma, PCR, hemocultivo, tira reactiva de orina y urocultivo recogido mediante método estéril (sondaje uretral o punción suprapúbica); y

d) consentimiento informado firmado por los padres o tutores. Se excluyeron aquellos pacientes en que la temperatura fue valorada en domicilio sin utilización de termómetro (“sensación de fiebre”) y estaban afebriles en el Servicio de Urgencias.

Se recogió consentimiento informado de los pacientes incluidos en el estudio. Los investigadores principales del estudio original fueron pediatras de Urgencias del Hospital Universitario Cruces de Barakaldo, el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid y el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. El estudio fue aprobado por los comités éticos de dichos hospitales y, en los casos necesarios, por los comités éticos respectivos de cada uno de los demás centros participantes.

Definiciones utilizadas en este subanálisis:

- tira de orina patológica: presencia de un test de esterasa leucocitaria positiva (>1+) o de un test de nitritos positivo. La lectura de la tira de orina la realizó personal de enfermería de los servicios de urgencias entrenado en dicha técnica.
- urocultivo positivo: crecimiento de  $\geq 50.000$  UFC/mcL de una única bacteria patógena en orina recogida mediante un método estéril.

Los datos se registraron a través de dos formularios diferentes:

- formulario de recogida de datos de cada paciente incluido, que incluía datos demográficos como la edad y el sexo, la temperatura máxima registrada en domicilio y la temperatura registrada a su llegada a Urgencias, el tiempo de evolución de la fiebre, el estado general del paciente a su llegada a Urgencias, el resultado de todas las pruebas complementarias realizadas, el destino del paciente y tratamiento recibido y el diagnóstico codificado.

- Formulario de datos generales mensuales: número total de pacientes y número de pacientes  $\leq 90$  días atendidos en Urgencias, número de pacientes  $\leq 90$  días con FSF atendidos y número de estos excluidos por alguna de las razones indicadas arriba.

Se llevó a cabo un seguimiento telefónico de los pacientes incluidos, durante el mes siguiente a la visita a Urgencias para conocer la evolución del episodio febril y descartar posibles complicaciones producidas tras el alta.

### **Resultados principales de interés para la tesis**

Durante el periodo de estudio, se atendieron 1.621.210 pacientes en los centros participantes, de los cuales, 4.008 fueron lactantes  $\leq 90$  días con FSF. Tras excluir aquellos pacientes en los que no se disponía de alguno de los datos obligatorios de acuerdo a los criterios de inclusión o cuyos padres rechazaron participar, se incluyeron 3.401 pacientes en el estudio (84,8%).

La tira de orina resultó patológica en 766 pacientes (22,5%): 496 presentaron leucocituria (14,6%); 24 nitrituria (0,7%) y 246 ambos tests positivos (7,2%). Todas las muestras salvo 14 (1,8%) fueron recogidas mediante sondaje uretral. El urocultivo fue positivo en 649 pacientes (19,1%). La frecuencia de urocultivo positivo fue superior en varones (23,3%, frente a 12,8% en niñas). La *E. coli* fue la bacteria más frecuentemente identificada (550 urocultivos; 84,8%), sin diferencias entre sexos.

En la tabla 15 se puede ver el rendimiento de la leucocituria y/o nitrituria para predecir la positividad del urocultivo y en la tabla 16 los mismos resultados, pero estratificados por sexo.

Tabla 15: rendimiento de la leucocituria y/o nitrituria en la tira reactiva de orina para predecir la positividad del urocultivo ( $\geq 50.000$  UFC/mcL)

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR+	LR-
EL + (742)	82,1% (79-85%)	92,4% (91,4-93,4%)	71,8% (69-74,5%)	95,6% (94,9-96,3%)	10,8 (9,5-12,4)	0,19 (0,16-0,23)
N + (270)	37,1% (33,4-41)	98,9% (98,5-99,3)	89,3% (85,1-92,4)	87% (86,3-87,6)	35,2 (24,2-51,3)	0,64 (0,60-0,67)
EL + o N + (766)	83,8% (80,8-86,6)	91,9% (90,9-92,9)	71% (68,3-73,6)	96,0% (95,3-96,6)	10,4 (9,1-11,8)	0,18 (0,15-0,21)
EL + y N + (246)	35,4% (31,8-39,3)	99,4% (99,1-99,7)	93,5% (89,7-95,9)	86,7% (86,1-87,4)	61% (37-100)	0,65 (0,61-0,69)

EL: esterasa leucocitaria; N: nitritos; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR: cociente de probabilidades.

Para cada valor se indica entre paréntesis el intervalo de confianza al 95%.

Tabla 16: rendimiento de la leucocituria y/o nitrituria en la tira reactiva de orina para predecir la positividad del urocultivo ( $\geq 50.000$  UFC/mcL) estratificado por sexo.

		Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR+	LR-
		<i>d</i>					
EL +	Varón (480)	80,5% (76,7-84)	93,6% (92,3-94,8)	<b>79,4%</b> <b>(76-82,4)</b>	<b>94,1%</b> <b>(92,9-95)</b>	12,7 (10,4-15,4)	0,21 (0,17-0,25)
	Niña (262)	86,4% (80,4-91,1)	90,8% (89-92,4)	<b>58%</b> <b>(53,4-62,5)</b>	<b>97,8%</b> <b>(96,9-98,5)</b>	9,4 (7,8-11,3)	0,15 (0,10-0,22)
N +	Varón (181)	34,5% (30,2-38,9)	98,8% (98,2-99,3)	90,1% (84,9-93,6)	<b>83,2%</b> <b>(82,3-84,1)</b>	29,8 (18,5-47,9)	0,66 (0,62-0,71)
	Niña (89)	44,3% (36,8-52)	99,1% (98,4-99,5)	87,6% (79,4-92,9)	<b>92,4%</b> <b>(91,4-93,2)</b>	48,2 (26,2-88,8)	0,56 (0,49-0,64)
EL + o N +	Varón (496)	82,2% (78,5-85,6)	93,1% (91,8-94,3)	<b>78,4%</b> <b>(75,1-81,4)</b>	<b>94,5%</b> <b>(93,4-95,4)</b>	12 (9,9-14,4)	0,19 (0,16-0,23)
	Niña (270)	88,1% (82,3-92,5)	90,4% (88,6-92)	<b>57,4%</b> <b>(52,9-61,8)</b>	<b>98,1%</b> <b>(97,2-98,7)</b>	9,2 (7,6-11)	0,13 (0,09-0,2)
EL + y N +	Varón (165)	32,8% (28,6-37,2)	99,4% (98,8-99,7)	93,9% (89,2-96,7)	<b>82,9%</b> <b>(82-83,8)</b>	51 (27,1-95,8)	0,68 (0,64-0,72)
	Niña (81)	42,6% (35,2-50,3)	99,5% (98,9-99,8)	92,6% (84,7-96,6)	<b>92,2%</b> <b>(91,2-93)</b>	84,9 (37,5-192)	0,58 (0,51-0,66)

EL: esterasa leucocitaria; N: nitritos; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR: cociente de probabilidades.

Para cada valor se indica entre paréntesis el intervalo de confianza al 95%.

En negrita, se indican aquellos parámetros para los que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sexos.

### **Conclusiones principales del estudio**

La prueba de detección de la esterasa leucocitaria presenta en lactantes febriles  $\leq 90$  días, al menos, el mismo rendimiento para predecir la positividad del urocultivo que el descrito en lactantes mayores. Dicho rendimiento muestra diferencias significativas en función del sexo del paciente.

### **Limitaciones**

- se trata de un subanálisis de un estudio previo, por lo que el tamaño muestral no fue específicamente calculado para obtener diferencias estadísticamente significativas.
- no se analizó el rendimiento de otros parámetros analizables en la tira reactiva de orina, como la hematuria o la proteinuria. Esto se decidió de acuerdo a estudios previos que muestran un pobre rendimiento de dichos parámetros para el diagnóstico de ITU.
- el estudio incluye únicamente lactantes febriles, por lo que los resultados no pueden ser extrapolables con seguridad a lactantes afebriles en los que se realice una tira reactiva de orina para descartar una ITU.

## **Importance of urine dipstick in evaluation of young febrile infants with positive urine culture: a Spanish Pediatric Emergency Research Group study**

Velasco R, Benito H, Mozun R, Trujillo JE, Merino PA, de la Torre M, Gomez B, Mintegi S; Group for the Study of Febrile Infant of the RiSEUP-SPERG Network.

*Pediatr Emerg Care. 2016 Dec;32(12):851-855.*

- Factor de impacto (2016): 1,034
- Cuartil 3 (Emergency Medicine); cuartil 4 (Pediatrics)

---

### **Objetivo del estudio**

Valorar si es adecuado el uso del punto de corte de 50.000 UFC/mcL como aquel crecimiento en un urocultivo por encima del cual se debe definir la presencia de una ITU.

### **Materiales y método**

Subanálisis de un estudio prospectivo multicéntrico observacional diseñado para determinar el riesgo de IBI en lactantes febriles  $\leq 90$  días de vida y una tira de orina alterada. Dicho estudio fue llevado a cabo desde el 1 de octubre del 2011 hasta el 30 de septiembre del 2013 y en él participaron 19 hospitales españoles de 8 comunidades autónomas miembros de la Red de investigación de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría/Spanish Pediatric Emergency Research Group (RISeuP/SPERG).

Para ser incluido en dicho estudio, el paciente debía cumplir los siguientes criterios: a) edad  $\leq 90$  días; b) consultar por FSF; c) disponer de los resultados

del hemograma, PCR, hemocultivo, tira reactiva de orina y urocultivo recogido mediante método estéril (sondaje uretral o punción suprapúbica); y d) consentimiento informado firmado por los padres o tutores. Se excluyeron aquellos pacientes en que la temperatura fue valorada en domicilio sin utilización de termómetro (“sensación de fiebre”) y estaban afebriles en el Servicio de Urgencias.

Se recogió consentimiento informado de los pacientes incluidos en el estudio. Los investigadores principales del estudio original fueron pediatras de Urgencias del Hospital Universitario Cruces de Barakaldo, el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid y el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. El estudio fue aprobado por los comités éticos de dichos hospitales y, en los casos necesarios, por los comités éticos respectivos de cada uno de los demás centros participantes.

Definiciones utilizadas en este subanálisis:

- tira de orina patológica: presencia de un test de esterasa leucocitaria positiva (>1+) o de un test de nitritos positivo. La lectura de la tira de orina la realizó personal de enfermería de los servicios de urgencias entrenado en dicha técnica.
- urocultivo positivo: para este estudio, se consideró positivo un crecimiento de  $\geq 10.000$  UFC/mcL de una única bacteria patógena en orina recogida mediante un método estéril. La Academia Americana de Pediatría establece el diagnóstico de ITU en lactantes mayores de 2 meses de edad cuando se combina un crecimiento de  $\geq 50.000$  UFC/mcL de un patógeno bacteriano en el urocultivo con un urinoanálisis positivo (test de esterasa leucocitaria y/o de nitritos positivo en tira reactiva de orina o presencia de leucocitos o bacterias en el examen microscópico de la orina). En el estudio, los urocultivos analizados se dividieron en dos

grupos: aquellos con un crecimiento de 10.000-50.000 UFC/mcL y aquellos con un crecimiento de  $\geq 50.000$  UFC/mcL.

- IBI secundaria a ITU: aislamiento del mismo patógeno bacteriano en sangre o LCR y en el urocultivo. Para el propósito de este estudio, se excluyeron de la muestra original aquellos pacientes diagnosticados de una IBI no secundaria a ITU.

Se compararon las bacterias aisladas en los urocultivos, la frecuencia de IBI secundaria a ITU y los niveles de PCR y PCT entre los diferentes grupos de pacientes en función de la cantidad de UFC/mcL aisladas en el urocultivo ( $<10.000$  frente a 10.000-50.000 y frente a  $\geq 50.000$ ) y la alteración o no de la tira reactiva de orina (leucocituria y/o nitrituria frente a negatividad de ambos tests).

### **Resultados principales de interés para la tesis**

De los 4.008 lactantes  $\leq 90$  días con FSF atendidos durante los 2 años del periodo de estudio en los centros participantes, se incluyeron 3.401 lactantes en el estudio (84,8%). Para este subanálisis, se excluyeron 68 lactantes (2,0%) que presentaron una IBI no secundaria a ITU, incluyéndose por tanto finalmente 3.333 lactantes en el análisis.

La tira reactiva fue positiva en 754 lactantes (22,6%), presentando leucocituria en 489 (64,9%), nitrituria en 22 (2,9%) y ambos tests positivos en 243 (32,2%). Todas las muestras salvo 64 (1,9%) fueron recogidas mediante sondaje uretral.

La tabla 17 muestra las bacterias identificadas en urocultivos con crecimiento  $\geq 50.000$  UFC/mcL (punto de corte recomendado por la Academia Americana de Pediatría en su documento de consenso de 2011) en pacientes con tira de orina normal y patológica, respectivamente. La tabla 18 presenta el

porcentaje de urocultivos positivos a *E. coli*, el valor medio de PCR y PCT y la frecuencia de IBI secundaria a ITU en cada uno de los seis grupos analizados.

Tabla 17: bacterias identificadas en urocultivos con crecimiento  $\geq 50.000$  UFC/mcL en pacientes con tira de orina normal y patológica.

	Tira de orina normal (n=154)	Tira de orina patológica (n=605)
<i>E. coli</i>	85 (55,2%)	540 (89,3%)
<i>K. pneumoniae</i>	18 (11,7%)	27 (4,5%)
<i>E. faecalis</i>	26 (16,9%)	8 (1,3%)
<i>E. cloacae</i>	4 (2,6%)	6 (1,0%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (0,7%)	5 (0,8%)
<i>K. oxytoca</i>	9 (5,8%)	3 (0,5%)
Otros*	11 (7,1%)	16 (2,6%)

\*incluye *C. freundii*, *S. aureus*, *P. mirabilis*, *S. agalctiae*, *E. asburiae*, *S. marcescens* y *M. morgani*

Tabla 18: características microbiológicas y valores de biomarcadores sanguíneos en función del resultado de la tira reactiva de orina y el urocultivo

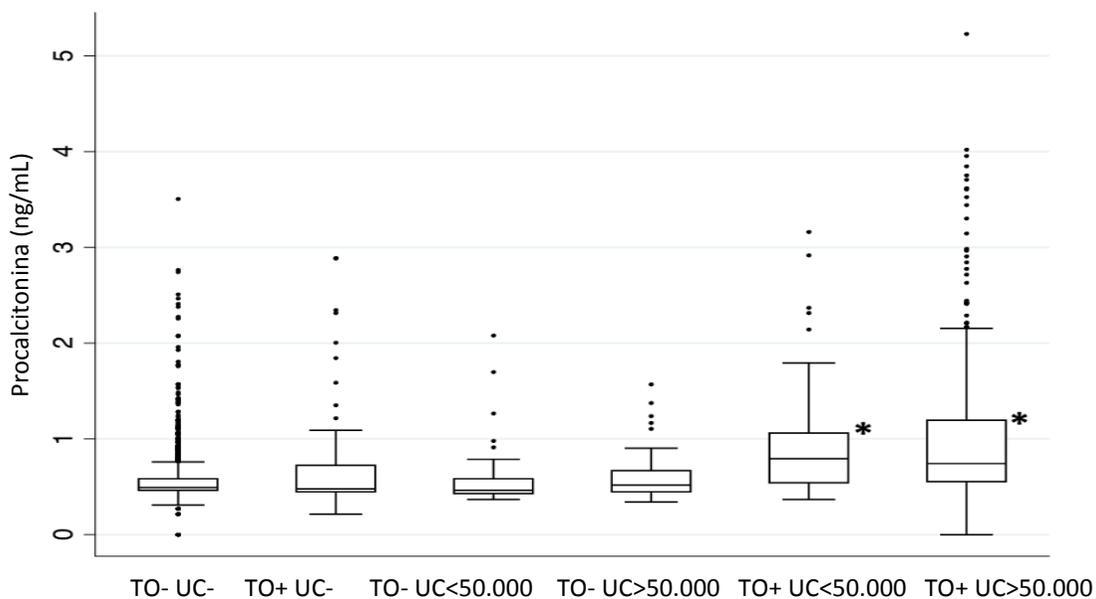
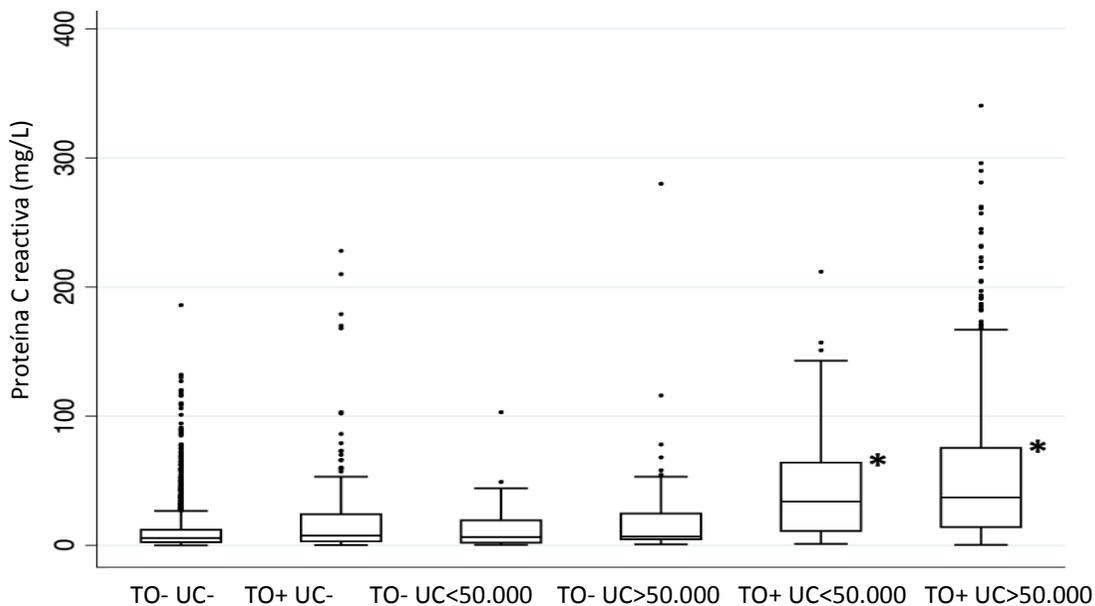
Tira reactiva de orina y urocultivo	Normal			Patológica		
	<10.000 (n=2,426)	10.000-50.000 (n=52)	>50.000 (n=104)	<10.000 (n=151)	10.000-50.000 (n=62)	>50.000 (n=538)
<i>E. coli</i>	--	26 (50%)	58 (55,8%)	--	51 (82,3%)	484 (90%)
PCR mg/L	5,6 (2,3-12)	6,35 (4,6-24,6)	6,65 (4,6-24,6)	7,4 (3-24)	33,8 (11-64)	37 (14-75,3)
PCT (ng/mL)	0,12 (0,1-0,2)	0,1 (0,08-0,2)	0,14 (0,09-0,3)	0,11 (0,09-0,38)	0,5 (0,16-1,2)	0,41 (0,17-1,7)
IBI secundaria a ITU	--	3 (5,8%)	3 (2,9%)	--	1 (1,6%)	38 (7,1%)

PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina. Para ambas se muestra la mediana y el rango intercuartil

En análisis multivariable y tras ajustar por edad, estado general y horas de fiebre, los pacientes con tira de orina patológica y crecimiento de  $\geq 10.000$  UFC/mcL en el urocultivo presentaron valores de PCR y PCT

significativamente superiores a los pacientes de los otros cuatro grupos (Figuras 2a y 2b).

Figuras 2a y 2b: valores de proteína C reactiva y procalcitonina en cada grupo



TO: tira reactiva de orina; UC: urocultivo (un crecimiento <10.000 UFC/mL se considera negativo)

De los seis pacientes que presentaron una IBI secundaria a ITU con tira reactiva de orina normal, tres eran menores de 15 días de vida y consultaban con fiebre de menos de 3 horas de evolución (dos de ellos presentaron PCT  $\geq 0,5$  ng/mL y/o PCR  $>20$  mg/L). Los otros tres pacientes, mayores de 15 días de vida, presentaron también PCT  $\geq 0,5$  ng/mL y/o PCR  $>20$  mg/L.

### **Conclusiones principales del estudio**

El punto de corte de 50.000 UFC/mcL para considerar un urocultivo positivo puede ser inadecuado para diagnosticar ITU. Los lactantes febriles menores de 3 meses de edad con leucocituria y/o nitrituria y un urocultivo con  $\geq 10.000$  UFC/mcL deberían ser diagnosticados de ITU. El manejo de los lactantes  $>15$  días de vida, tira de orina negativa, urocultivo positivo y valores de PCR y PCT normales podría individualizarse, ya que algunos de ellos podrían presentar una bacteriuria asintomática y no una verdadera ITU.

### **Limitaciones**

- algunos de los seis grupos analizados incluyeron un número escaso de pacientes. Aun así, el análisis multivariable detectó diferencias estadísticamente significativas.
- No se realizó DMSA a todos los pacientes y el resultado de esta prueba en los pacientes en que sí se realizó no se recogió en el estudio, por lo que no se desconoce qué pacientes presentaron afectación renal.

## **Validation of a predictive model for identifying febrile young infants with altered urinalysis at low risk of invasive bacterial infection**

Velasco R, Gómez B, Hernández-Bou S, Olaciregui I, de la Torre M, González A, et al.

*Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 Feb;36(2):281-284. doi: 10.1007/s10096-016-2798-2.

- Factor de impacto (2016): 2,727
  - Cuartil 2 (Infectious Diseases)
- 

### **Objetivo del estudio**

Validar externamente un conjunto de criterios de bajo riesgo de presentar una IBI en lactantes menores de 3 meses de edad con fiebre sin foco y tira de orina alterada.

### **Materiales y método**

Estudio observacional retrospectivo desarrollado entre octubre del 2013 y marzo del 2015 en el que participaron nueve servicios de urgencias españoles. Se incluyeron aquellos lactantes  $\leq 90$  días de vida con FSF  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  registrada en domicilio o en el servicio de urgencias y que presentaron una tira de orina alterada, definida como positiva para el test de la esterasa leucocitaria y/o para nitritos.

El modelo predictivo, publicado en 2015 (94), clasificaba como de bajo riesgo de presentar una IBI a aquellos lactantes con FSF y tira de orina alterada que cumplían los siguientes criterios: buen estado general;  $>21$  días de vida; con PCR  $\leq 20$  mg/L y PCT  $\leq 0,5$  ng/mL. La sensibilidad y el valor predictivo negativo

obtenidos fueron ambos del 100% (IC 95% 91,0-100% y del 97,5-100%, respectivamente).

Criterios de exclusión: 1) no disponer de hemocultivo o urocultivo recogido mediante técnica estéril; 2) no disponer de valores de PCR o PCT; 3) consultar por sensación subjetiva de fiebre sin termometrarse una temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  en domicilio o en Urgencias.

Definiciones:

- ITU: crecimiento de  $\geq 10.000$  UFC/mL de una bacteria patógena en orina recogida mediante sondaje uretral o 100 UFC/mL de una bacteria patógena en orina recogida mediante punción suprapúbica.
- IBI secundaria a ITU: aislamiento del mismo patógeno bacteriano en sangre o LCR y en el urocultivo.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Valladolid Oeste.

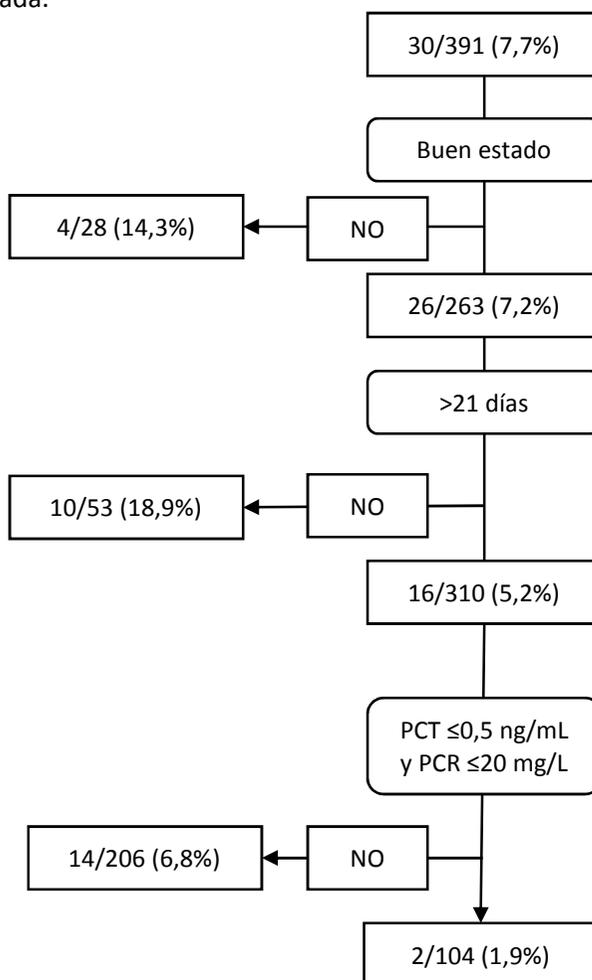
### **Resultados principales de interés para la tesis**

Se atendieron 425 lactantes con tira de orina alterada, de los cuáles 391 (92%) cumplían criterios de inclusión. El 69,9% fueron varones y la mediana de duración de la fiebre fue de 4 horas (rango intercuartil: 2-12 horas). El urocultivo fue positivo en 346 pacientes (88,5%), siendo la *E. coli* la bacteria más frecuentemente aislada (302 lactantes; 87,5% de los urocultivos positivos).

Treinta pacientes presentaron una IBI (7,7%): 29 de ellos con bacteriemia (26 secundarias a ITU y una de ellas con meningitis asociada) y uno con meningitis sin bacteriemia. La figura 3 muestra la validación del modelo predictivo para identificar IBI en lactantes con tira de orina alterada. La sensibilidad fue del 93,3% (IC 95% 78,7-98,2%) y la especificidad del 28,3% (IC 95% 23,9-33,1%).

La prevalencia de IBI en los pacientes de bajo riesgo fue del 1,9% (IC 95% 0,5-6,7%), con un valor predictivo negativo del 98,1% (IC 95% 93,3-99,4%), Los dos pacientes de bajo riesgo diagnosticados de IBI presentaron una BO sin ITU asociada: una fue una lactante de 83 días de vida que consultaba por fiebre de 3 horas de evolución y el otro un lactante de 28 días de vida en el que se detectó la fiebre por primera vez a su llegada a Urgencias. Ambos evolucionaron bien.

Figura 3: validación del modelo predictivo para identificar IBI en lactantes con tira de orina alterada.



Para cada grupo se indica: número de IBIs/número de pacientes

### **Conclusiones principales del estudio**

Aunque la sensibilidad y el valor predictivo negativo obtenidos fueron inferiores a los que presentó en el estudio de derivación, se confirma que el modelo predictivo desarrollado permite identificar a un subgrupo de pacientes con tira de orina alterada y bajo riesgo de presentar una IBI. Son necesarios estudios prospectivos más amplios que tengan en cuenta la duración de la fiebre antes de implementar el modelo en la práctica clínica.

### **Limitaciones**

- estudio retrospectivo, por lo que, aunque poco probable, no se puede asegurar que alguno de los pacientes atendidos no consultara posteriormente en otro hospital no participante en el estudio y en ese caso no se dispondría de los resultados de las pruebas practicadas en esa segunda visita.
- Se realizó punción lumbar únicamente al 24,3% de los pacientes. Es sin embargo poco probable que alguno de los pacientes en que no se realizó dicha prueba presentara una meningitis ya que no se registró en ninguno de los pacientes incluidos eventos posteriores relacionados.
- El tamaño de la muestra de pacientes analizada supone intervalos de confianza amplios al calcular la prevalencia de IBI en lactantes clasificados como de bajo riesgo.

## Discusión

---

La ITU es la infección bacteriana más frecuente en lactantes con FSF. La prueba de oro para diagnosticar una ITU es el crecimiento de bacterias en un urocultivo recogido mediante un método estéril (95). Sin embargo, su resultado no suele estar disponible hasta pasadas 24 horas, por lo que, al atender a un lactante febril en Urgencias, debemos tomar decisiones basándonos en pruebas rápidas indirectas, como la tira reactiva de orina. Los tests más utilizados son los que analizan la presencia de la esterasa leucocitaria y de nitritos en orina. El primero es un marcador de piuria que muestra una sensibilidad y especificidad de en torno al 93% y al 72%, respectivamente. Los nitritos en orina aparecen como transformación de los nitratos obtenidos de la dieta, gracias a la presencia de bacterias gram-negativas. Sin embargo, para dicha transformación se estima que es necesario que la orina se encuentre en la vejiga durante al menos 4 horas (96), por lo que es un marcador específico, pero poco sensible, especialmente en lactantes pequeños en que la orina permanece menos tiempo en vejiga debido a su mayor frecuencia miccional.

A pesar de las recomendaciones de la AAP, ha existido controversia en cuanto a si el rendimiento de la tira reactiva de orina para la identificación de ITU en lactantes menores de 3 meses de edad era el mismo que en lactantes mayores. De hecho, dichas recomendaciones de la AAP hacen referencia únicamente al diagnóstico y tratamiento de la ITU en lactantes por encima de 2 meses. Así, algunos estudios muestran que el rendimiento de la tira reactiva de orina tanto para confirmar como para descartar la presencia de un urocultivo positivo disminuía según lo hacía la edad, siendo inferior en niños menores de 1 año (97-100). Sin embargo, estos estudios incluían tanto niños sintomáticos como asintomáticos. Otros estudios, en cambio, concluyen que la sensibilidad del análisis de orina es similar en lactantes

menores de 3 meses de edad que en lactantes mayores (101). Por otra parte, la AAP recomienda que para establecer un diagnóstico de ITU se requiere la presencia de un análisis de orina alterado (piuria/leucocituria y/o bacteriuria/nitritos) y de un urocultivo positivo. Indican que la ausencia de piuria en niños con una ITU verdadera es rara. Aunque puede estar ausente si se evalúa precozmente al paciente y la respuesta inflamatoria no se ha iniciado, si un lactante es valorado por fiebre, es asumible que dicha respuesta sí haya comenzado y que, por tanto, de tratarse de una ITU, debería existir también piuria. Por ello, la presencia de un urocultivo positivo sin piuria asociada en un lactante febril es mucho más probable que se deba a una bacteriuria asintomática que a una verdadera ITU y que la causa de la fiebre sea otra.

A pesar de esto, los estudios que han analizado específicamente el rendimiento de la tira reactiva de orina para identificar ITU en lactantes menores de 3 meses de edad con FSF han sido muy escasos y con resultados contradictorios. Dayan et al obtuvieron una sensibilidad del 85% y una especificidad del 91,9% para una tira con leucocituria o nitrituria para predecir la presencia de  $\geq 10.000$  UFC/mcL, con un rendimiento superior al del análisis microscópico (102). Por el contrario, Glissmeyer et al obtuvieron una sensibilidad del 90,8% y una especificidad del 93,8% para predecir la presencia de  $\geq 50.000$  UFC/mcL y con unos valores similares para el análisis microscópico (103). Las diferencias en el punto de corte con el que considerar positivo el urocultivo y en los criterios de inclusión pueden justificar estas discrepancias. El segundo estudio incluido en este capítulo de la tesis obtuvo un rendimiento más próximo al presentado por Dayan et al, con una sensibilidad del 83,8% y una especificidad del 91,9% cuando era positivo al menos uno de los dos tests de la tira de orina, a pesar de que el punto de corte utilizado para clasificar un urocultivo como positivo fue de 50.000 UFC/mcL.

Por su parte, tanto el primer como el tercer estudio presentados en este capítulo muestran que aquellos lactantes menores de 3 meses de edad con FSF y urocultivo positivo pero tira de orina normal son diferentes a aquellos con tira de orina patológica. El crecimiento en el urocultivo con mayor frecuencia de bacterias diferentes a la *E. coli* podría justificar en parte una menor probabilidad de presentar un test de nitritos positivos, pero no la ausencia de leucocituria. Por otra parte, los lactantes con tira de orina normal presentaron una menor elevación del recuento leucocitario y de los biomarcadores sanguíneos. La respuesta en los parámetros analíticos que mostraron estos pacientes fue similar a la de aquellos con urocultivo negativo y finalmente diagnosticados de FSF y casi la mitad no recibieron tratamiento antibiótico en ningún momento de su evolución. Estos hallazgos apoyan la tesis de la AAP sugiriendo que, en la mayoría de estos pacientes, la detección de crecimiento bacteriano en el urocultivo esté en relación con una bacteriuria asintomática y no con una verdadera ITU. De ser así, todos estos estudios que analizan el rendimiento de la tira reactiva de orina deberían reevaluarse desde otro punto de vista, ya que esta prueba pasaría de ser un método de screening de ITU a ser una prueba cuya positividad sea obligatoria para el diagnóstico de una ITU. A pesar de esto, se debe señalar que en nuestro estudio se identificaron 6 IBIs secundarias a ITU en pacientes con tira reactiva de orina normal. Tres de ellos fueron menores de 15 días de vida, sugiriendo que aquellos lactantes febriles más pequeños deben ser manejados más agresivamente independientemente del resultado de las pruebas complementarias, como se insistirá en el próximo capítulo. Los otros tres presentaron valores de PCT y/o PCR elevados en sangre, por lo que la valoración de estos parámetros debe ser también incluida en la toma de decisiones de estos pacientes.

Como hallazgo adicional, nuestro segundo estudio detectó una mayor sensibilidad de la leucocituria y la nitrituria en niñas, aunque sin diferencias

estadísticamente significativas. Una posible explicación pudiera ser la mayor probabilidad de urocultivos contaminados en varones no circuncidados (104), la práctica totalidad de varones incluidos en el estudio. Esto podría justificar la mayor frecuencia de urocultivos positivos con normalidad de la tira de orina en varones. Este dato iría nuevamente a favor de que aquellos lactantes con urocultivo positivo, pero tira de orina normal presentaran con mayor probabilidad una bacteriuria asintomática

En muchos de los hospitales de nuestro país, la lectura de la tira reactiva en los pacientes pediátricos se realiza de forma visual, comparando el color adquirido por cada uno de los recuadros colorimétricos de la misma tras ser humedecidos con orina con una tabla de referencia. Existen también analizadores automáticos, incluso que pueden ser realizados como prueba de diagnóstico rápido a la cabecera del paciente. Estos lectores automatizados podrían reducir a priori los errores debidos a la lectura subjetiva de la tira y por tanto mejorar el rendimiento diagnóstico de la prueba. Estudios que han comparado ambos modelos obtienen resultados discretamente superiores para los dispositivos de lectura automatizada, pero sin diferencias estadísticamente significativas (105), en cuanto a la predicción de crecimiento de bacterias en el urocultivo.

Una prueba alternativa a la valoración de la tira reactiva de orina para el screening de ITU en Urgencias es el examen microscópico de la orina. En este, se evalúa la presencia de piuria (presencia de leucocitos) y/o bacteriuria, siendo la segunda la que más rendimiento tiene tanto para confirmar como para descartar la presencia de una ITU. El examen microscópico precisa de más tiempo (la valoración de la bacteriuria, mejora si se asocia la realización de una tinción de gran y, a diferencia de la valoración de la piuria, si se centrifuga previamente la muestra) y es una técnica más cara que la tira reactiva de orina. Una revisión sistemática

publicada en 2005 encontró un único estudio que comparaba el valor de un resultado positivo en ambas pruebas (leucocituria y/o nitrituria en tira de orina frente a piuria y/o bacteriuria en examen microscópico), obteniendo un rendimiento superior para la tira reactiva de orina (97, 106). Dicha revisión encontró más estudios que analizaran el valor de un resultado negativo para descartar la presencia de una ITU, presentando en este caso resultados dispares que favorecían en unos estudios a la tira de orina y en otros al examen microscópico (97, 107-109). El uso de la tinción de Gram incrementa el rendimiento tanto de la tira reactiva de orina como del examen microscópico y se muestra como la prueba más específica y útil para descartar la presencia de una ITU hasta la llegada del urocultivo (102, 110, 111).

En cuanto al diagnóstico definitivo de ITU, existe también en cuanto al punto de corte por encima del cual considerar positivo a un crecimiento bacteriano en el urocultivo, especialmente en lactantes pequeños. Aunque la AAP propone el punto de corte de 50.000 UFC/mL (95), otros autores abogan por un punto de corte inferior para reducir el número de ITUs no diagnosticadas (108, 112). En la mayoría de los estudios unicéntricos desarrollados en el SUP del H U Cruces incluidos en esta tesis se utiliza también este punto de corte más conservador. El tercer estudio presentado en este capítulo de la tesis apoya este último punto de corte, recomendando que aquellos lactantes en los que se detecta en el urocultivo un crecimiento de 10.000-50.00 UFC/mL sean manejados de la misma forma que aquellos con un crecimiento superior. La elevación del recuento leucocitario y los biomarcadores sanguíneos fue similar en ambos grupos.

Como se ha presentado en el capítulo 4, la presencia de una tira de orina alterada, además de ser marcador de ITU, es un factor de riesgo independiente para presentar una IBI. Esto es esperable debido a que la

primera causa de IBI en este grupo de edad es la ITU con bacteriemia asociada. Por ello, diferentes autores han intentado identificar aquellos factores de riesgo de bacteriemia o mala evolución en pacientes con ITU. En 2010, se publicó un modelo predictivo dirigido a identificar pacientes con urocultivo positivo y bajo riesgo de mala evolución (113). Dicho modelo incluía la valoración del estado general, de la presencia de antecedentes patológicos y el recuento leucocitario, obteniendo un buen rendimiento para descartar morbimortalidad, pero no para predecir bacteriemia asociada (sensibilidad 77,2%). Velasco et al publicaron en 2015 un nuevo modelo, que incluía la PCR y la PCT en sustitución del recuento leucocitario y que mostró una sensibilidad del 100% para descartar bacteriemia u otra IBI asociada a la ITU (94). Aunque la sensibilidad obtenida en el estudio de validación fue inferior (93,8%), se confirma como un buen modelo para identificar lactantes de bajo riesgo. En la actualidad, se está desarrollando un estudio multicéntrico prospectivo que pretende confirmar estos hallazgos.



*Capítulo 7:*

*Utilidad del recuento leucocitario,  
la proteína C reactiva y la  
procalcitonina para identificar  
infección bacteriana invasiva*



## **Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants**

Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al.

*Pediatrics*. 2012 Nov;130(5):815-22. doi: 10.1542/peds.2011-3575.

- Factor de impacto (2012): 5,119
  - Cuartil 1 (Pediatrics)
- 

### **Objetivo del estudio**

Evaluar el rendimiento de la PCT para diagnosticar globalmente infecciones bacterianas y específicamente IBIs en lactantes <3 meses de edad con FSF y buen estado general.

### **Materiales y método**

Estudio retrospectivo en el que se incluyeron los lactantes menores de 3 meses de edad con FSF y buen estado general atendidos en 5 servicios de urgencias españoles y 2 italianos en los que se obtuvo hemocultivo y se analizó al menos la PCT. Se incluyeron retrospectivamente del 31 de diciembre del 2010 hacia atrás hasta un máximo de 3 años; el periodo de reclutamiento varió entre hospitales dependiendo de en qué fecha se había introducido la PCT en el protocolo de manejo del lactante con FSF en cada hospital. La PCT se midió mediante un ensayo cuantitativo de inmunoquimioluminiscencia (Roche®), de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

De los pacientes atendidos, se excluyeron:

- los lactantes en los que la determinación de la fiebre en domicilio fue subjetiva, sin uso de termómetro, y se encontraba afebriles en Urgencias.
- Los lactantes clasificados como sin buen estado general. Aquellos con buen estado general a su llegada a Urgencias pero que presentaron un empeoramiento clínico posterior sí fueron incluidos.
- Los lactantes en que no se recogió hemocultivo o muestra para determinación de PCT, o los resultados de dichas pruebas no estaban disponibles.

De cada hospital, se solicitó mensualmente el número total de pacientes pediátricos atendidos en el Servicio de Urgencias, el número de pacientes menores de 3 meses con FSF atendidos y el número de pacientes excluidos y el motivo de cada uno.

Definiciones:

- El estado general se definió como bueno si el TEP estaba registrado como normal en el informe médico. En aquellos hospitales en que no se utilizaba esta herramienta, se consideró que un paciente no presentaba buen estado general si los hallazgos de la exploración física reflejados en el informe incluían cualquier aspecto sugestivo de aspecto tóxico (regular/mal estado general, irritabilidad, cianosis, hipotonía...).
- Se consideró fiebre de corta evolución a aquella detectada hacía  $\leq 6$  horas de la visita a Urgencias.
- ITU: la definición de ITU varió entre los centros españoles e italianos debido a la forma de recogida de las muestras de orina utilizadas en cada caso:
  - Centros españoles: crecimiento de  $>50.000$  UFC/mcL, independientemente del resultado de la tira de orina, o crecimiento de  $10.000-50.000$  UFC/mcL asociando leucocituria.

Las muestras se recogieron por método estéril (mayoritariamente sondaje uretral).

- Centros italianos: crecimiento de >100.000 UFC/mcL en dos muestras consecutivas recogidas por bolsa perineal.
- Posible ITU: crecimiento en orina de un recuento de UFC inferior a los indicados previamente o crecimiento de flora mixta. Estos lactantes fueron clasificados como posibles IBNIs.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético del H.U. Cruces y por el de los dos hospitales italianos participantes (Ospedale de Padova y Ospedale di Treviso), aprobándose la no necesidad de recogida de consentimiento informado.

### **Resultados principales de interés para la tesis**

De los siete centros participantes, tres aportaron pacientes atendidos durante un año; otros tres, pacientes atendidos durante dos años; y uno, pacientes atendidos durante tres años.

De los 533.133 pacientes atendidos durante el periodo de estudio en los siete centros participantes, 1.531 fueron lactantes menores de 3 meses de edad con FSF (0,28%). De ellos 1.388 fueron clasificados como con buen estado general, excluyéndose 276 (19,8%), por no disponer de hemocultivo o de PCT.

De los 1.112 pacientes finalmente incluidos, el 53,7% consultaron por fiebre de corta evolución ( $\leq 6$  horas). Se realizó punción lumbar al 24%.

La prevalencia de infección bacteriana fue del 26%, incluyendo 23 IBIs (2,1%). La *E. coli* fue la bacteria más frecuentemente aisladas en los pacientes con ITU (81%) y la principal causa de IBI (52%). La prevalencia de IBI en pacientes con buen estado general excluidos por no disponer de PCT fue inferior (0,8%)

pero sin diferencias estadísticamente significativas. La tabla 19 compara las características analíticas entre pacientes diagnosticados o no de IBI.

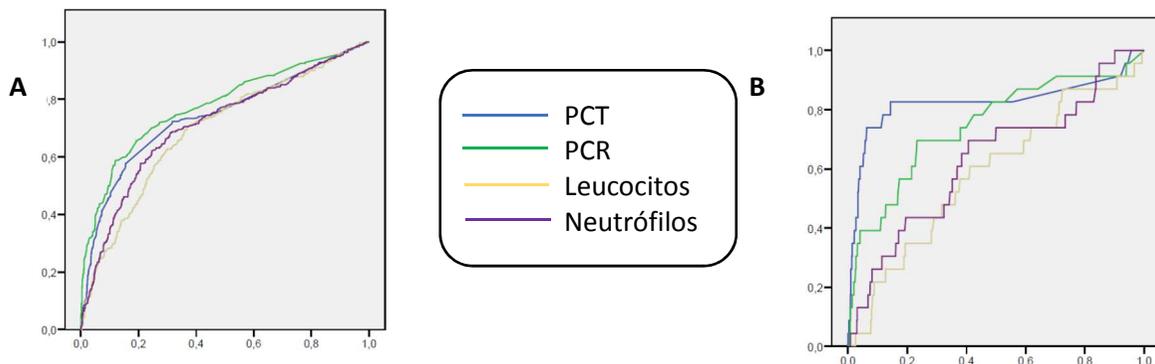
Tabla 19: características analíticas entre pacientes diagnosticadas o no de IBI

	IBI	No IBI	<i>p</i>
<i>Tira de orina con leucocituria y/o nitrituria</i>	60,8%	22,3%	<0,05
<i>PCT (ng/mL)</i>	5,19 (0,7-24,5)	0,13 (0,1-0,23)	<0,05
<i>PCR mg/L</i>	33 (9-112)	6 (2-21)	<0,05
<i>Recuento leucocitario (células/mcL)</i>	13,379 +/- 5842	12,090 +/- 8,386	n.s.
<i>Recuento absoluto de neutrófilos (células/mcL)</i>	7,195 +/- 4,562	5,225 +/- 3,698	<0,05

Se realizó un análisis multivariante utilizando los siguientes puntos de corte: PCT  $\geq 0,5$  ng/mL, PCR  $\geq 20$  mg/L, recuento leucocitario  $\geq 15.000$ /mcL y recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 10.000$ /mcL. Sólo la PCT  $\geq 0,5$  ng/mL fue un factor de riesgo independiente para presentar una IBI (OR 21,69; IC 95% 7,93-59,28).

Las figuras 4a y 4b presentan el rendimiento de la PCT, la PCR, el recuento leucocitario y el recuento absoluto de neutrófilos para identificar globalmente infecciones bacterianas y específicamente IBIs utilizando los valores de la curva ROC. Las figuras 5a y 5b muestran ese mismo análisis en los 451 lactantes con fiebre de corta evolución y tira de orina sin leucocituria ni nitrituria. Del mismo modo, las tablas 20 y 21 presentan los LR positivos y negativos de distintos puntos de corte de PCT y PCR para estos dos objetivos en la muestra general y en el subgrupo de pacientes con fiebre de corta evolución y tira de orina normal.

Figuras 4a y 4b: curvas ROC para detectar infección bacteriana (A) e infección bacteriana invasiva (B) para cada uno de los parámetros analíticos analizados

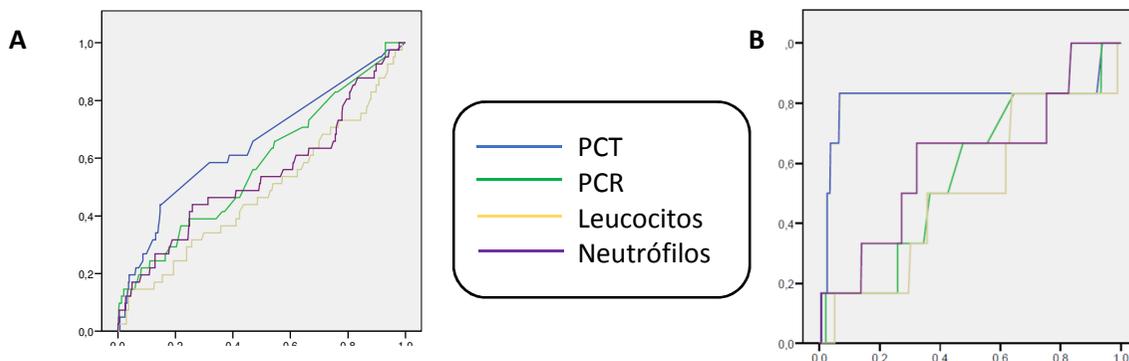


	Área bajo la curva ROC	
	Infección bacteriana	Infección bacteriana invasiva
<b>Procalcitonina</b>	0,739 (0,702-0,776)	0,825 (0,698-0,952)
<b>Proteína C reactiva</b>	0,776 (0,741-0,811)	0,747 (0,629-0,865)
<b>Recuento absoluto de neutrófilos</b>	0,711 (0,674-0,748)	0,629 (0,506-0,752)
<b>Recuento leucocitario</b>	0,692 (0,655-0,729)	0,583 (0,460-0,706)

Tabla 20: cocientes de probabilidades (LR) positivo y negativo para confirmar o descartar infección bacteriana e infección bacteriana invasiva

	Infección bacteriana		Infección bacteriana invasiva	
	LR positivo	LR negativo	LR positivo	LR negativo
<b>Descartar:</b>				
PCT <0,5 ng/ml	5,70 (4,26-7,62)	0,66 (0,59-0,73)	5,68 (4,37-7,38)	0,25 (0,12-0,55)
PCR <20 mg/L	4,20 (3,46-5,09)	0,47 (0,40-0,54)	2,74 (2,06-3,66)	0,41 (0,22-0,76)
<b>Confirmar:</b>				
PCT ≥2 ng/mL	7,12 (4,52-11,21)	0,82 (0,76-0,88)	11,14 (7,81-15,89)	0,32 (0,17-0,60)
PCR ≥40 mg/L	7,39 (5,38-10,14)	0,63 (0,57-0,70)	3,45 (2,20-5,42)	0,61 (0,41-0,90)

Figuras 5a y 5b: curvas ROC para detectar infección bacteriana (A) e infección bacteriana invasiva (B) para cada uno de los parámetros analíticos analizados en pacientes con tira de orina normal y fiebre de corta evolución (n=451)



	Área bajo la curva ROC	
	Infección bacteriana	Infección bacteriana invasiva
<b>Procalcitonina</b>	0,652 (0,555-0,748)	0,819 (0,551-1,087)
<b>Proteína C reactiva</b>	0,577 (0,481-0,673)	0,563 (0,333-0,793)
<b>Recuento absoluto de neutrófilos</b>	0,541 (0,437-0,645)	0,613 (0,368-0,858)
<b>Recuento leucocitario</b>	0,483 (0,381-0,585)	0,509 (0,269-0,749)

Tabla 21: cocientes de probabilidades (LR) positivo y negativo para confirmar o descartar infección bacteriana e infección bacteriana invasiva en lactantes con tira de orina normal y fiebre de corta evolución (n=451)

	Infección bacteriana		Infección bacteriana invasiva	
	LR positivo	LR negativo	LR positivo	LR negativo
<b>Descartar:</b>				
PCT <0,5 ng/ml	3,88 (2,07-7,25)	0,80 (0,66-0,97)	11,59 (7,10-18,90)	0,18 (0,03-1,08)
PCR <20 mg/L	2,21 (1,20-4,06)	0,85 (0,70-1,04)	1,37 (0,23-8,36)	0,95 (0,73-1,36)
<b>Confirmar:</b>				
PCT ≥2 ng/mL	3,75 (1,40-9,99)	0,91 (0,79-1,05)	14,83 (5,78-38,06)	0,52 (0,23-1,16)
PCR ≥40 mg/L	6,80 (2,73-16,93)	0,85 (0,73-1,00)	4,64 (0,73-29,56)	0,86 (0,84-1,19)

### **Conclusiones principales del estudio**

En los lactantes menores de 3 meses con FSF, la PCT es mejor marcador que la PCR para identificar pacientes con IBI, y también parece ser mejor marcador para descartar una IBI. En los lactantes con tira de orina normal y fiebre de corta evolución, la PCT se mantiene como el mejor marcador de IBI.

### **Limitaciones**

- estudio retrospectivo, lo que pudo reducir el número de pacientes incluidos reclutados. Sin embargo, los informes médicos de todos los lactantes febriles atendidos en el periodo de estudio fueron revisados para reducir el riesgo de perder pacientes y las definiciones de FSF, buen estado general y otras variables de interés se definieron a priori.
- se excluyeron aquellos pacientes en los que no se recogió hemocultivo o muestra para evaluar los valores de PCR y PCT. Ningún paciente excluido por falta de hemocultivo fue diagnosticado de IBI en una visita posterior y la prevalencia de IBI fue similar en los pacientes incluidos y aquellos excluidos por no disponer de PCT o PCR, por lo que su exclusión es poco probable que afectara a las conclusiones del estudio.
- No se realizó punción lumbar a todos los pacientes. Ningún paciente reconsultó por empeoramiento clínico y fue diagnosticado a posteriori de meningitis bacteriana. Es poco probable que un paciente con meningitis bacteriana no fuera diagnosticado, aunque este hecho no se puede descartar completamente.
- las muestras para urocultivo se recogieron por método estéril (principalmente por sondaje uretral) en los siete centros españoles, pero por bolsa perineal (considerándose positivo si crecía >100.000 UCFC/mL de la misma bacteria en dos muestras consecutivas) en los dos centros italianos. Los pacientes reclutados en estos dos centros supusieron casi

el 20% de los pacientes incluidos. Aunque la mayor tasa de ITU en los dos centros italianos (30,6% vs 22,5%;  $p=0,03$ ) sugiere un sobrediagnóstico de esta entidad en dichos hospitales, este sesgo no afecta a los resultados obtenidos en relación al rendimiento de los diferentes parámetros analizado para la identificación de IBIs.

## **Diagnostic value of leukopenia in young febrile infants**

Gomez B, Mintegi S, Lopez E, Romero A, Paniagua N, Benito J.

*Pediatr Infect Dis J.* 2012 Jan;31(1):92-5.

- Factor de impacto (2012): 3,569
  - Cuartil 1 (Pediatrics); Cuartil 2 (Infectious Diseases)
- 

### **Objetivo del estudio**

- A) Conocer la prevalencia de leucopenia en lactantes menores de 3 meses de edad que consultan por FSF
- B) Analizar la relación entre la presencia de leucopenia y el riesgo de presentar una infección bacteriana en estos lactantes

### **Materiales y método**

Estudio retrospectivo descriptivo que incluye todos los lactantes  $\leq 90$  días atendidos con FSF en el SUP del H.U. Cruces durante 7 años (septiembre 2003 – agosto 2010). Los datos se extrajeron del registro del lactante  $\leq 90$  días con FSF del SUP del H.U. Cruces (*descrito en las páginas 17-20*).

Se dividieron los lactantes en tres grupos en función del valor del recuento leucocitario:

- Leucopenia: recuento leucocitario  $< 5.000/\text{mCL}$
- Recuento leucocitario normal:  $5.000-15.000/\text{mCL}$
- Leucocitosis: recuento leucocitario  $> 15.000/\text{mCL}$

Se definió ITU como la presencia de un urocultivo positivo, independientemente del resultado de la tira de orina.

### Resultados principales de interés para la tesis

Se realizó recuento leucocitario a 1.365 de los 1.529 pacientes atendidos en el periodo de estudio (89,2%). De ellos, 334 (24,5%) tenían una edad  $\leq 30$  días, 696 (54,9%) consultaron con  $\leq 6$  horas de fiebre y 1.293 (94,7%) fueron clasificados como con buen estado general.

Se detectó leucopenia en 81 pacientes (5,9%; IC 95% 4,7-7,3%), con un rango que osciló entre 2.500 y 4.900 leucocitos/mcL. La tabla 22 muestra la frecuencia con la que los lactantes incluidos presentaron leucopenia, leucocitosis o un recuento leucocitario normal en función de la edad y el estado general. La presencia de leucopenia fue más frecuente entre los lactantes clasificados como sin buen estado general.

Tabla 22: porcentaje de pacientes con leucopenia, recuento leucocitario normal y leucocitosis en función de la edad y el estado general

	Todos los lactantes	Lactantes con buen estado general	Lactantes sin buen estado general
<b><math>\leq 28</math> días de vida</b>	289	272	17
Leucopenia	12 (4,2%)	9 (3,3%)	3 (17,6%)
Recuento leucocitario normal	209 (72,3%)	196 (72,1%)	13 (76,5%)
Leucocitosis	68 (23,5%)	67 (24,6%)	1 (5,9%)
<b>29-90 días de vida</b>	1,076	1,021	55
Leucopenia	69 (6,4%)	59 (5,8%)	10 (18,2%)
Recuento leucocitario normal	730 (67,8%)	694 (68,0%)	36 (65,5%)
Leucocitosis	277 (25,7%)	268 (26,2%)	9 (16,4%)

Un total de 295 pacientes (21,6%) fueron diagnosticados de una infección bacteriana: 259 ITUs, 12 BOs, 11 ITUs bacteriémicas, 5 meningitis bacterianas, 5 sepsis, 2 celulitis y 1 otitis media aguda (los pacientes diagnosticados de celulitis y otitis media aguda no presentaban hallazgos focales a su llegada y estos aparecieron con posterioridad durante estancia en el SUP o en el ingreso). La prevalencia de infección bacteriana fue del

14,8% en pacientes con leucopenia, 15,5% en pacientes con recuento leucocitario normal y 39,7% en pacientes con leucocitosis. La tabla 23 presenta la prevalencia de infección bacteriana en función del resultado del recuento leucocitario, la edad y el estado general, así como el OR de presentar una infección bacteriana en los lactantes con leucopenia y leucocitosis comparada con los lactantes con un recuento leucocitario normal. Las únicas infecciones bacterianas diagnosticadas en lactantes con buen estado general y leucopenia fueron 4 ITUs por *E. coli*, tres de ellas con una tira de orina normal.

Tabla 23: prevalencia de infección bacteriana en lactantes ≤28 días y de 29-90 días en función del resultado del recuento leucocitario y el estado general y OR para infección bacteriana en cada grupo.

	Todos los lactantes	Lactantes con buen estado general	Lactantes sin buen estado general
<b>≤28 días de vida</b>	289	272	17
<b>Leucopenia</b>	16,7% (0-37,8%) OR 0,77 (0,11-3,97)	0 (--) --	66,7% (13,4-100%) OR 4,50 (0,20-177,82)
<b>Recuento leucocitario normal</b>	20,6% (15,1-26,1%)	19,9% (14,3-25,5%)	30,8% (5,7-55,9%)
<b>Leucocitosis</b>	48,5% (36,6-60,4%) OR 3,64 (1,95-6,79)	47,8% (35,9-59,7%) OR 3,68 (1,95-6,96)	100% (--) --
<b>29-90 días de vida</b>	1,076	1,021	55
<b>Leucopenia</b>	14,5% (6,2-22,8%) OR 1,03 (0,48-2,17)	6,8% (0,4-13,2%) OR 0,45 (0,14-1,34)	60,0% (29,7-90,3%) OR 6,21 (1,11-37,55)
<b>Recuento leucocitario normal</b>	14,1% (11,6-16,6%)	13,8% (11,3-16,3%)	19,4% (16,5-32,3%)
<b>Leucocitosis</b>	37,5% (31,8-43,2%) OR 3,66 (2,62-5,11)	36,6% (30,9-42,3%) OR 3,59 (2,55-5,06)	66,7% (35,9-97,5%) OR 8,29 (1,33-57,91)

Treinta pacientes presentaron un recuento absoluto de neutrófilos <1.000/mcL (rango 129-979/mcL; recuento ≤500/mcL en 9 pacientes). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de

infección bacteriana entre pacientes con neutropenia y pacientes con un recuento normal de neutrófilos (1.000-10.000/mcL).

### **Conclusiones principales del estudio**

Los lactantes menores de 3 meses con FSF, buen estado general y leucopenia pueden ser manejados de forma similar a aquellos con un recuento leucocitario normal, evitando el ingreso hospitalario y la administración de antibioterapia, cuando este es el único parámetro infeccioso alterado en la analítica.

### **Limitaciones**

- No se solicitó recuento leucocitario a todos los pacientes atendidos durante el periodo de estudio, aunque sí en el 89% de ellos, siendo esta una tasa adecuada para obtener conclusiones fiables.
- La naturaleza retrospectiva del estudio puede haber limitado la información obtenida durante el seguimiento de los pacientes, aunque la realización del seguimiento telefónico llevado a cabo posteriormente minimizó esta debilidad.
- el riesgo de infección bacteriana en pacientes con leucopenia depende del estado general del lactante. Este hecho hace que sea de especial importancia evaluar de manera apropiada el estado general de estos niños, por lo que nuestros resultados podrían no ser extrapolables a otros centros en que dicha evaluación la realice personal menos experimentado.

## **A prospective multicenter study of leukopenia in infants younger than ninety days with fever without source**

Gomez B, Mintegi S, Benito J; Group for the Study of Febrile Infant of the RiSeuP-SPERG Network.

*Pediatr Infect Dis J.* 2016 Jan;35(1):25-9.

- Factor de impacto (2016): 2,486
  - Cuartil 1 (Pediatrics); Cuartil 3 (Infectious Diseases)
- 

### **Objetivo del estudio**

- A) Comparar la prevalencia de IBI e IBNI entre lactantes  $\leq 90$  días con FSF, buen estado general y leucopenia y aquellos con un recuento leucocitario normal o leucocitosis.
- B) Comparar esas mismas prevalencias en el subgrupo de lactantes de 22 a 90 días de vida con una tira reactiva de orina normal.

### **Materiales y método**

Estudio observacional prospectivo y multicéntrico desarrollado por la Red de investigación de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría/Spanish Pediatric Emergency Research Group (RiSeuP/SPERG), en el que participaron 19 hospitales españoles miembros de dicha red. Se incluyeron todos los lactantes  $\leq 90$  días atendidos por FSF en alguno de los centros participantes entre octubre 2011 y septiembre 2013. Se recogió consentimiento informado de los pacientes incluidos en el estudio, que fue aprobado por el Comité Ético de País Vasco.

Criterios de exclusión: a) foco de la fiebre identificable a través de la historia clínica o la exploración física; b) no realización de hemocultivo; c) recogida de

muestra de orina para urocultivo por método no estéril; d) no realización de recuento leucocitario; e) pacientes afebriles en Urgencias y en los que la fiebre hubiera sido detectada en domicilio de forma subjetiva, sin determinación mediante termómetro; f) rechazo de los tutores legales a participar en el estudio.

Los datos se registraron a través de dos formularios diferentes:

- formulario de recogida de datos de cada paciente incluido, que incluía datos demográficos como la edad y el sexo, la temperatura máxima registrada en domicilio y la temperatura registrada a su llegada a Urgencias, el tiempo de evolución de la fiebre, el estado general del paciente a su llegada a Urgencias, el resultado de todas las pruebas complementarias realizadas, el destino del paciente y tratamiento recibido y el diagnóstico codificado.
- Formulario de datos generales mensuales: número total de pacientes y número de pacientes  $\leq 90$  días atendidos en Urgencias, número de pacientes  $\leq 90$  días con FSF atendidos y número de estos excluidos por alguna de las razones indicadas arriba.

Se llevó a cabo un seguimiento telefónico de los pacientes incluidos, durante el mes siguiente a la visita a Urgencias para conocer la evolución del episodio febril y descartar posibles complicaciones producidas tras el alta.

Definiciones:

- ITU: crecimiento de un único patógeno bacteriano de a)  $\geq 100$  UFC/mcL en urocultivo recogido mediante punción suprapúbica; b)  $\geq 10.000$  UFC/mcL en urocultivo recogido mediante sondaje uretral si asociaba leucocituria y/o nitrituria; c)  $\geq 50.000$  UFC/mcL en urocultivo recogido mediante sondaje uretral independientemente del resultado de la tira reactiva de orina.

- Se dividieron los lactantes en tres grupos en función del valor del recuento leucocitario:

- Leucopenia: recuento leucocitario <5.000/mcL
- Recuento leucocitario normal: 5.000-15.000/ mcL
- Leucocitosis: recuento leucocitario >15.000/mcL

### **Resultados principales de interés para la tesis**

De los 4.008 lactantes ≤90 días con FSF atendidos durante los 2 años del periodo de estudio en los centros participantes, se incluyeron 3.401 lactantes en el estudio (84,8%). La mediana de tiempo de evolución de la fiebre fue de 4 horas (rango intercuartil: 2-12 horas).

Un total de 784 lactantes (23,0%) fueron diagnosticados de una infección bacteriana: 107 IBIs (3,1%: 38 ITUs con bacteriemia asociada, 31 BOs, 20 sepsis, 17 meningitis bacterianas y 1 adenitis con bacteriemia asociada) y 677 IBNI (19,9%: 666 ITUs sin bacteriemia, 9 gastroenteritis bacterianas y 2 onfalitis). La *E. coli* fue la primera causa de IBI (45,7%), seguida del *S. agalactiae* (22,4%), y de IBNI (84,1% de las ITUs sin bacteriemia).

De los 3.401 lactantes incluidos, 2.368 (69,6%) presentaron un recuento leucocitario normal, 243 (7,1%) tenían leucopenia y 790 (23,2%) tenían leucocitosis. El riesgo de presentar una infección bacteriana en función del recuento leucocitario se vio influido por el estado general. Así, los lactantes con buen estado general con leucopenia presentaron el mismo riesgo de IBI y un riesgo inferior de IBNI que aquellos con un recuento leucocitario normal. Entre los lactantes sin buen estado general, aquellos con leucopenia presentaron un riesgo superior de IBI y similar de IBNI que los que tenían un recuento leucocitario normal. La tabla 24 amplía esta información.

Tabla 24: prevalencia y riesgo relativo de infección bacteriana invasiva y no invasiva en lactantes con recuento leucocitario normal o alterado

	Infeción bacteriana	IBI	IBNI
<b>Todos los lactantes (n=3.401)</b>			
Leucopenia (n=243)	13,6% (9,2-17,8%) RR 0,79 (0,57-1,10)	5,3% (2,5-8,1%) RR 2,15 (1,20-3,86)	8,2% (4,7-11,6%) RR 0,56 (0,36-0,86)
Recuento leucocitario normal (n=2.368)	17,2% (15,7-18,7%)	2,5% (1,8-3,1%)	14,7% (13,3-16,1%)
Leucocitosis (n=790)	43,4% (38,1-48,6%) RR 2,52 (2,24-2,84)	4,4% (2,9-5,8%) RR 1,78 (1,18-2,68)	39,0% (34,9-42,1%) RR 2,65 (2,32-3,01)
<b>Lactantes con buen estado general (n=3.034)</b>			
Leucopenia (n=198)	10,6% (6,3-14,8%) RR 0,63 (0,42-0,96)	2,5% (0,3-4,7%) RR 1,28 (0,51-3,19)	8,1% (4,2-11,8%) RR 0,55 (0,34-0,89)
Recuento leucocitario normal (n=2.123)	16,7% (12,8-20,6%)	2,0% (1,3-2,5%)	14,7% (13,2-16,2%)
Leucocitosis (n=713)	43,2% (39,5-46,8%) RR 2,58 (2,28-2,93)	3,9% (2,5-5,3%) RR 1,99 (1,24-3,18)	39,3% (35,6-42,8%) RR 2,66 (2,32-3,06)
<b>Lactantes sin buen estado general (n=367)</b>			
Leucopenia (n=45)	26,7% (13,7-39,5%) RR 1,23 (0,72-2,12)	17,8% (6,6-28,9%) RR 2,56 (1,18-5,58)	8,9% (0,5-17,2%) RR 0,60 (0,23-1,62)
Recuento leucocitario normal (n=245)	21,6% (16,4-26,7%)	6,9% (3,7-10,1%)	14,7% (10,2-19,1%)
Leucocitosis (n=77)	45,5% (34,3-56,5%) RR 2,10 (1,40-2,96)	9,1% (2,6-15,5%) RR 1,31 (0,56-3,04)	36,4% (25,6-47,1%) RR 2,47 (1,62-3,78)

IBI: infección bacteriana invasiva; IBNI: infección bacteriana no invasiva

Entre los 1.954 lactantes >21 días de vida con buen estado general sin leucocituria en la tira de orina (56,8% de la muestra), la prevalencia de IBI e IBNI fue del 1,1% y 3,8%, respectivamente. Los lactantes con leucopenia presentaron una prevalencia similar de IBI e IBNI que aquellos con un recuento leucocitario normal (Tabla 25). Las dos IBIs identificadas en lactantes >21 días con buen estado general, sin leucocituria y con leucopenia

fueron una BO por *E. faecalis* (4.770 leucocitos/mcL) y una ITU por *E. coli* (3.000 leucocitos/nmcL).

Tabla 25: prevalencia y riesgo relativo de infección bacteriana invasiva y no invasiva en lactantes >21 días con buen estado general y sin leucocituria, en función del recuento leucocitario.

	Infección bacteriana	IBI	IBNI
<b>Leucopenia (n=156)</b>	3,2% (0,4-5,9%) RR 0,68 (0,28-1,65)	1,3% (0-3,0%) RR 1,24 (0,29-5,39)	1,9% (0-4,0%) RR 0,52 (0,16-1,64)
<b>Recuento leucocitario normal (n=1.455)</b>	4,7% (3,6-5,8%)	1,0% (0,5-1,5%)	3,7 % (2,7-4,6%)
<b>Leucocitosis (n=323)</b>	7,1% (4,3-9,9%) RR 1,50 (0,95-2,37)	1,5% (0,2-2,8%) RR 1,50 (0,55-4,10)	5,6% (3,1-5,0%) RR 1,50 (0,89-2,52)

*IBI: infección bacteriana invasiva; IBNI: infección bacteriana no invasiva*

Se realizó un análisis multivariante en el subgrupo de pacientes >21 días con buen estado general y sin leucocituria para analizar si la presencia de leucopenia era un factor de riesgo para la realización de punción lumbar y para el ingreso del paciente. Tras ajustar por el valor de PCT y PCR, la leucopenia se mantuvo como factor de riesgo independiente de realización de punción lumbar (OR 2,1; IC 95% 1,3-3,5) y de ingreso (OR 12,6; IC 95% 1,8-3,8).

### Conclusiones principales del estudio

Los lactantes menores de 90 días de vida con FSF y buen estado general pueden ser manejados de forma similar a aquellos con un recuento leucocitario normal, evitando el ingreso hospitalario y la administración de

antibióterapia, cuando este es el único parámetro infeccioso alterado en la analítica.

### **Limitaciones**

- El valor de la leucopenia para identificar lactantes con IBI está influido por el estado general del paciente. En la mayoría de los centros participantes, el estado general fue evaluado mediante el uso del TEP por enfermeras de Triage o pediatras, por lo que los resultados obtenidos podrían no ser extrapolables a centros en los que la impresión general del paciente sea valorada por personal menos experimentado.

## **Performance of blood biomarkers to rule out invasive bacterial infection in febrile infants under 21 days old**

Gomez B, Diaz H, Carro A, Benito J, Mintegi S

*Arch Dis Child. 2018 Nov 29. pii: archdischild-2018-315397. [Epub ahead of print]*

- Factor de impacto (2017): 3,258
  - Cuartil 1 (Pediatrics)
- 

### **Objetivo del estudio**

Analizar el rendimiento de la PCT, la PCR y el recuento absoluto de neutrófilos para identificar IBIs en lactantes  $\leq 21$  días de vida con buen estado general y sin leucocituria.

### **Materiales y método**

Análisis secundario de un estudio observacional prospectivo que incluye a todos los lactantes  $\leq 90$  días atendidos en el SUP del H.U. Cruces con FSF (*descrito en las páginas 17-20*). Para este estudio, se incluyeron los lactantes atendidos durante entre septiembre 2008 y agosto 2017 (9 años), dado que la PCT se incluyó en el protocolo de manejo de estos lactantes en noviembre 2007. Se excluyeron los siguientes lactantes:

- Lactantes clasificados como sin buen estado general
- Lactantes con leucocituria en la tira reactiva de orina o en los que el resultado de dicha prueba no estaba registrado
- Lactantes en los que no se solicitó hemocultivo, PCT, PCR o hemograma

Se consideraron valores normales de los parámetros analíticos estudiados:

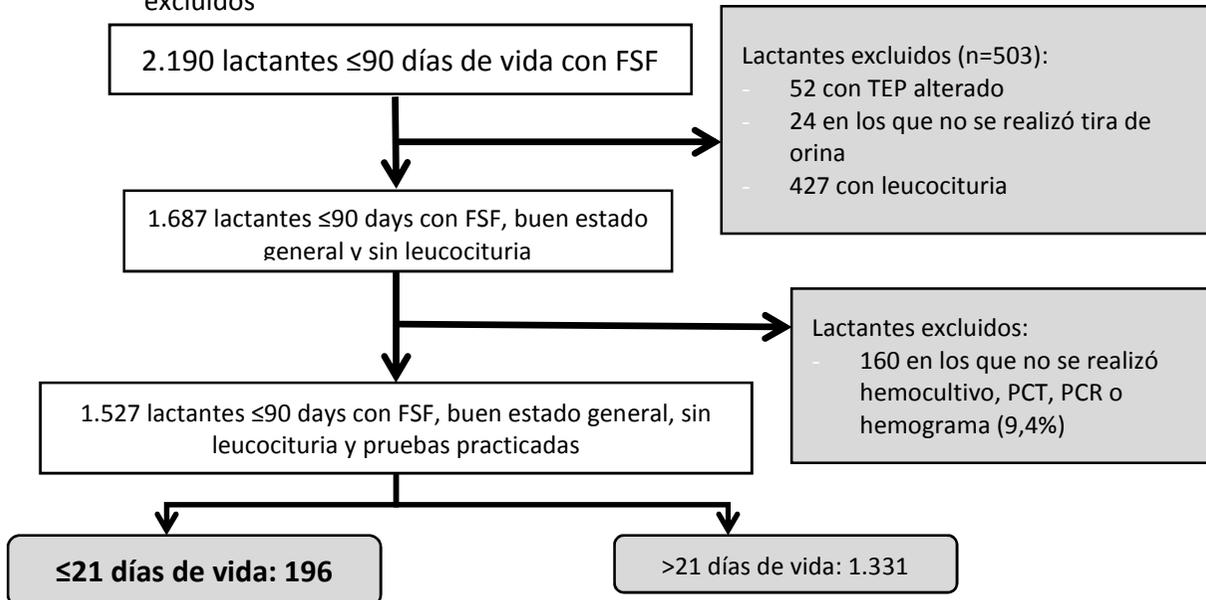
- PCT <0,5 ng/mL
- PCR ≤20 mg/L
- Recuento absoluto de neutrófilos ≤10.000/mcL

Se calculó la prevalencia de IBI en lactantes ≤21 días de vida con resultados analíticos normales o alterados y el rendimiento de los mismos para identificar una IBI, mediante el cálculo del OR, sensibilidad, especificidad y cocientes de probabilidades. Se compararon estos resultados con los obtenidos en lactantes >21 días.

### Resultados principales de interés para la tesis

De los 2.190 lactantes atendidos en el periodo de estudio, 1,527 lactantes cumplían los criterios de inclusión (Figura 6).

Figura 6: lactantes atendidos durante el periodo de estudio, incluidos y excluidos



FSF: fiebre sin foco; TEP: Triángulo de Evaluación pediátrica; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C-reactiva

Los 160 lactantes con buen estado general y sin leucocituria excluidos por no disponer de hemocultivo o de alguno de los tres tests analizados presentaron una prevalencia de IBI similar a la de los lactantes incluidos. La tabla 26 muestra los datos epidemiológicos de los pacientes incluidos, el manejo realizado y la prevalencia de IBI.

Tabla 26: datos epidemiológicos, manejo y prevalencia de IBI de los lactantes  $\leq 90$  días de vida con FSF, buen estado general y sin leucocituria incluidos en el estudio

	Lactantes $\leq 21$ días de vida (n=196)	Lactantes de 22-90 días de vida (n=1.331)
Edad (días)*	14 (10-19)	54 (38-67)
Sexo (varón)	53,1%	56,6%
Duración de la fiebre (horas)†		
$\leq 6$	70,5%	62,6%
7-12	20%	18,3%
13-18	3,5%	4,9%
18-24	3%	9,9%
$>24$	3%	4,3%
Temperatura en domicilio (°C)‡	38,5 (38,1-38,7)	38,5 (38,2-38,9)
Temperatura a su llegada al Servicio de Urgencias (°C)	38,3 (38-38,8)	38,3 (38-38,8)
Punción lumbar *	73,0%	16,9%
Manejados de forma ambulatoria*	12,8%	72,3%
Prevalencia de infección bacteriana invasiva*	4,6%	1,0%

\* Indica las variables en las que hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos

† Esta variable se registró en 170 lactantes  $\leq 21$  días (86,7%) y 1.197 lactantes  $>21$  días (89,9%)

‡ Esta variable se registró en 173 lactantes  $\leq 21$  días (88,2%) y 1.183 lactantes  $>21$  días (88,8%)

Presentaron resultados normales de los tres tests analizados 137 de los 196 lactantes  $\leq 21$  días (69,8%) y 1.085 de los 1.331 lactantes  $>21$  días (81,5%;  $p < 0,01$ ). La prevalencia de IBI en  $\leq 21$  días de vida fue de 3,6% en aquellos con tests normales y de 6,8% en aquellos con alguno de los tres tests

alterados (OR 0,52; IC 95% 0,13-2,01). En lactantes de 22-90 días de vida, las prevalencias fueron de 0,2% y 4,5%, respectivamente (OR 0,03 IC 95% 0-0,17). La tabla 27 muestra las IBIs diagnosticadas en cada grupo.

Tabla 27: prevalencia de IBI e IBIs diagnosticadas en lactantes de cada grupo de edad con tests normales o alterados.

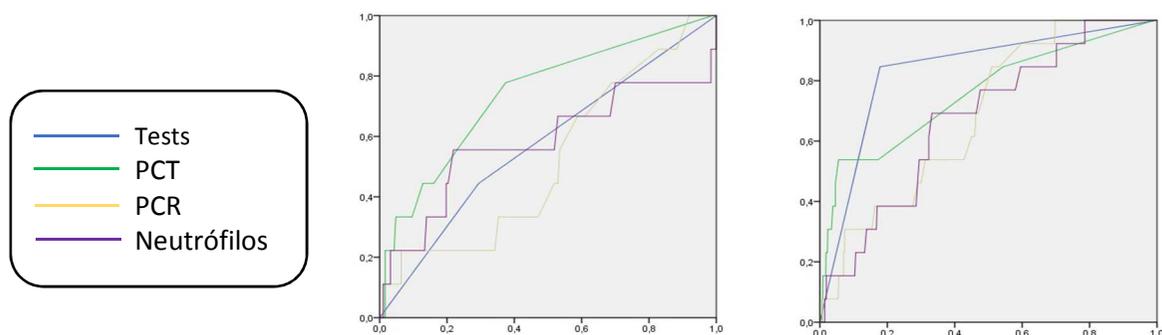
	Tests normales	Tests alterados
<b>Lactantes ≤21 días</b>	5/137 (3,6%; IC 95%: 0,5-6,8%) 2 meningitis bacterianas, 2 bacteriemias ocultas y 1 ITU con bacteriemia*	4/59 (6,7%; IC 95% 0,4-13,2%) 2 meningitis bacterianas y 2 bacteriemias ocultas
<b>Lactantes de 22-90 días</b>	2/1085 (0,2%; IC 95% 0-0,4%) 2 bacteriemias ocultas	11/246 (4,5%; IC 1,9-7,1%) 11 bacteriemias ocultas y 1 sepsis <sup>†</sup>

*\*este lactante no presentó leucocituria, pero tuvo un hemocultivo y un urocultivo positivos a la misma bacteria*

*†este lactante presentó deterioro clínico y cumplió criterios de sepsis tras la valoración inicial*

Las figuras 7a y 7b y la tabla 28 resumen el rendimiento de los tests para identificar IBIs en cada grupo de edad. La sensibilidad de los tres tests en conjunto fue del 44,4% (IC 95% 18,9-73,3%) en ≤21 días de vida y de 84,6% (IC 95% 57,8-95,7%) en lactantes de 22-90 días de vida, con unos LR negativos de 0,79 (IC 95% 0,43-1,44) y 0,19 (IC 95% 0,06-0,67), respectivamente.

Figuras 7a y 7b: curvas ROC de cada test analizado y de los tres en conjunto para identificar IBI en cada grupo de edad



	Lactantes $\leq 21$ días	Lactantes 22-90 días
<b>Tests en conjunto</b>	0,575 (0,377-0,773)	0,834 (0,720-0,948)
<b>Procalcitonina</b>	0,739 (0,564-0,913)	0,757 (0,605-0,909)
<b>Proteína C-reactiva</b>	0,519 (0,330-0,708)	0,685 (0,566-0,804)
<b>Recuento absoluto de neutrófilos</b>	0,579 (0,335-0,823)	0,676 (0,544-0,807)

Tabla 28: rendimiento de los test analizados para identificar IBI en cada grupo de edad

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR+	LR-
<b><math>\leq 21</math> días</b>	44,4% (18,9-73,3%)	70,6% (63,7-76,7%)	6,8% (2,7-16,2%)	96,4% (91,7-98,4%)	1,51 (0,70-3,24)	0,79 (0,43-1,44)
<b>22-90 días</b>	84,6% (57,8-95,7%)	82,2% (80,0-84,1%)	4,5% (2,5-7,8%)	99,8% (99,3-99,9%)	4,75 (3,66-6,15)	0,19 (0,05-0,67)

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR: cociente de probabilidades

De los tres tests analizados, la PCT fue la que mayor sensibilidad y menor LR negativo presentó en ambos grupos de edad. En  $\leq 21$  días de vida, la sensibilidad de la PCT fue la misma que la de los tres tests en conjunto (44,4%; IC 95% 18,9-73,3%), mientras que en lactantes de 22-90 días de vida, la sensibilidad de la PCT aislada (53,8%; IC 95% 29,1-76,8%) sí se incrementó cuando se asoció la PCR y el recuento absoluto de neutrófilos. La PCT fue

también el parámetro con mayor LR positivo en ambos grupos de edad: 2,77 (IC 95% 1,24-6,17) en  $\leq 21$  días de vida y 9,72 (IC 95% 5,61-16,86) en mayores.

En tres de los siete pacientes con IBI no identificada por los tests, la fiebre fue detectada por primera vez a su llegada al SUP. Como el rendimiento de los tests puede verse afectado por la duración del proceso febril, se realizó un análisis secundario comparando el rendimiento de los tests en lactantes con  $\leq 6$  horas y  $>6$  horas de evolución de la fiebre (tabla 29).

Tabla 29: rendimiento de los tests analizados para identificar IBI en cada grupo de edad en función del tiempo de evolución de la fiebre

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR+	LR-
<b><math>\leq 21</math> días</b>						
- $\leq 6$ horas (IBI 4/106; 3,7%)	75% (30,1-95,4%)	66,7% (57,1-75,1%)	8,1% (2,8-21,3%)	98,6% (92,2-99,7%)	2,25 (1,2-4,22)	0,38 (0,07-2,08)
- $>6$ horas (IBI 4/64; 6,2%)	25% (4,6-69,9%)	73,3% (61,0-82,9%)	5,9% (1,0-27,0%)	93,6% (82,8-97,8%)	0,94 (0,16-5,39)	1,02 (0,54-1,93)
<b>22-90 días</b>						
- $\leq 6$ horas (IBI 5/680; 0,7%)	80,0% (37,6-96,4%)	81,2% (78,1-84,0%)	3,1% (1,2-7,6%)	99,8% (99,0-100%)	4,25 (2,67-6,77)	0,25 (0,04-1,42)
- $>6$ horas (IBI 5/517; 0,9%)	100% (56,6-100%)	82,4% (78,9-85,5%)	5,3% (2,3-11,7%)	100% (99,1-100%)	5,69 (4,72-6,86)	0 (---)

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR: cociente de probabilidades

### Conclusiones principales del estudio

El valor de la PCT, la PCR y el recuento absoluto de neutrófilos para identificar IBIs en lactantes  $\leq 21$  días de vida con FSF es bajo. La realización de punción lumbar y el ingreso con antibioterapia empírica sigue estando indicado en estos lactantes incluso si presentan buen estado general, ausencia de leucocituria y resultados normales de estos parámetros analíticos.

### **Limitaciones**

- Muestra relativamente pequeña, lo que implica un intervalo de confianza amplio para la prevalencia de IBI en  $\leq 21$  días. Sin embargo, no existe ningún otro estudio publicado que analice el rendimiento de estos tests en esta población específica.
- El estado general fue evaluado por personal entrenado mediante el uso del TEP, por lo que los resultados obtenidos podrían no ser extrapolables a centros en los que la impresión general del paciente sea valorada por personal menos experimentado o mediante el uso de otras herramientas.
- La duración de la fiebre fue establecida en función de la primera determinación referida por los padres. Es posible que la fiebre se iniciara antes de esta primera determinación o que la familia refiriera dicha duración de forma imprecisa, por lo que los resultados del análisis secundario realizado deben interpretarse con cautela.

## **Discusión**

---

Debido a la prevalencia de IBI en este grupo de edad, está indicada la realización de analítica sanguínea en todo lactante  $\leq 90$  días con FSF, incluso con buen estado general, para evaluar el riesgo que tenga de presentar una bacteriemia. En este sentido, es necesario conocer el rendimiento de cada uno de los parámetros analíticos utilizados para poder actuar adecuadamente en función de los valores obtenidos, por un lado, tratando precozmente a los pacientes con riesgo aumentado de IBI y, por otro, evitando ingresos y antibioterapia empírica en aquellos de bajo riesgo.

El único parámetro analítico recogido en los primeros sistemas de clasificación de riesgo desarrollados (Rochester, Philadelphia, Boston) era el recuento leucocitario y con diferencias entre los distintos criterios en cuánto a qué valores considerar patológicos. Así, los criterios de Philadelphia y de Boston, únicamente consideraban la leucocitosis como valores patológicos, y con diferentes puntos de corte:  $>15.000/\text{mCL}$  y  $>20.000/\text{mCL}$ , respectivamente (31, 32). Por el contrario, los criterios de Rochester coincidían con los de Philadelphia en el punto de corte por encima del cual considerar leucocitosis, pero, además, incluían la leucopenia  $<5.000/\text{mCL}$  como parámetro patológico (30). A pesar de que en la actualidad diferentes guías incluyen el recuento leucocitario entre las pruebas a realizar en estos pacientes, estudios publicados ya a principios de este siglo concluían que este parámetro no era útil para identificar bacteriemias en lactantes febriles de  $\leq 90$  días de vida (35), obteniendo una sensibilidad del 66% (IC 95% 49-80%) si se utilizaban como patológicos valores  $<5.000/\text{mCL}$  o  $\geq 15.000/\text{mCL}$  y de 45% (IC 95% 29-62%) si se utilizaban los puntos de corte de  $<5.000/\text{mCL}$  o  $\geq 20.000/\text{mCL}$ . Los mismos autores publicaron simultáneamente un segundo estudio en el que también concluían que el recuento leucocitario no era útil tampoco para identificar meningitis bacterianas en este grupo de edad, con

sensibilidades aun inferiores para los mismos puntos de corte (36). En ambos estudios se utilizaron muestras amplias, de más de 3.000 y 5.000 lactantes respectivamente. Estudios posteriores han confirmado este bajo rendimiento. Así, por ejemplo, un estudio multicéntrico publicado en 2017 y que incluyó más de 4.000 lactantes febriles  $\leq 60$  días de vida obtuvo una sensibilidad del 37% (IC 95% 27-47%) y una especificidad del 78% (IC 77-79%) para un recuento leucocitario  $< 5.000/\text{mL}$  o  $\geq 15.000/\text{mL}$  para identificar IBI, definida como hemocultivo o cultivo de LCR positivo (114). Incluso el punto de corte calculado como óptimo en este estudio ( $\geq 11.600$  leucocitos/ $\text{mL}$ ) mostró una sensibilidad del solo el 48% (IC 95% 39-58%). Posibles explicaciones a este bajo rendimiento actual del recuento leucocitario pudieran ser los cambios epidemiológicos producidos en las últimas décadas, ya descritos en el capítulo 4 (43-45) y el menor tiempo de evolución de la fiebre con el que consultan en la actualidad estos pacientes, lo que afecta al rendimiento de los diferentes tests.

Los pocos estudios actuales que sí muestran un mayor riesgo de IBI en lactantes con un recuento leucocitario elevado o bajo se centran en pacientes ingresados en la unidad neonatal (edad media gestacional 29,6 semanas) y obtienen un rendimiento decreciente según aumenta la edad gestacional y la edad postnatal, desapareciendo la asociación a partir de los 30 días de vida (115). Revisiones posteriores concluyen que tampoco sirve para identificar infecciones neonatales y que el recuento leucocitario debe ser interpretado con cautela también en este grupo de edad (116).

Por todo lo indicado, algunas de las estrategias más recientes de aproximación al lactante pequeño con FSF han excluido al recuento leucocitario de las pruebas complementarias a realizar. Es el caso del Lab-Score, que incluye como parámetros analíticos la valoración de la tira reactiva de orina, el valor de la PCR y el de la PCT (117, 118).

Existen muy pocos estudios que analicen específicamente la utilidad del recuento absoluto de neutrófilos para identificar IBIs en lactante pequeños con FSF. El estudio multicéntrico anteriormente citado obtenía también una baja sensibilidad para un valor  $\geq 10.000/\text{mCL}$ , aunque, a diferencia del recuento leucocitario, la neutrofilia sí presentaba una especificada elevada para identificar IBIs (96%; IC 95% 96-97%), lo que sugería que pudiera ser al menos un marcador útil para descartar infección. Sin embargo, son necesarios más estudios para evaluar el valor adicional que puede proporcionar este parámetro a otros más recientes que se han mostrado más útiles en este grupo de edad.

Como se ha comentado previamente, la PCR y la PCT han ido ganando cada vez más interés en el manejo del lactante febril y la mayoría de los estudios que comparan su rendimiento con el del recuento leucocitario han demostrado su superioridad para identificar infecciones bacterianas, primero en lactantes mayores (37, 38, 119) y posteriormente también en lactantes  $\leq 90$  días de vida (39, 120, 121), como muestra también el **estudio A**. En cuanto a cuál de los dos es superior para este objetivo, aunque los estudios citados mostraban un rendimiento similar de manera global para identificar infecciones bacterianas, concluían que la PCT era superior en dos aspectos. La primera era en la identificación de infecciones bacterianas en lactantes que consultaban por procesos de corta evolución (38, 119), probablemente en relación a su más rápida cinética (122). En este sentido, estudios previos ya habían mostrado que el rendimiento de la PCR empeoraba en procesos de corta duración (123). En segundo lugar, el valor de la PCT es superior al de la PCR cuando se analiza específicamente para identificar IBIs (39, 119), y no de manera global cualquier infección bacteriana. Este último punto fue confirmado posteriormente por un metaanálisis que incluyó a más de 7.000 lactantes (124). Ambos aspectos son de especial interés en el manejo del

lactante  $\leq 90$  días ya que estos pacientes consultan con procesos de muy corta evolución y la prevalencia de IBI es superior que a edades mayores.

El punto de corte más frecuentemente utilizado en las guías y estudios para la PCR es el de 20 mg/L. En el caso de la PCT existe mayor variabilidad a la hora de aconsejar uno u otro valor como el óptimo a la hora de considerar ese parámetro como normal o alterado, aunque el más frecuente y refrendado por los protocolos más recientes es el de 0,5 ng/mL. En nuestro estudio, dicho punto de corte presentó una sensibilidad del 78,3%, una especificidad del 86,2% y unos cocientes de probabilidades positivo y negativo de 5,68 y 0,25 para identificar IBIs. Otros autores han propuesto puntos de corte inferiores para intentar aumentar su sensibilidad. Milcent et al, en un estudio multicéntrico prospectivo publicado en 2015 con más de 2.000 lactantes febriles de 7 a 91 días de vida, obtenían como punto de corte óptimo el de 0,3 ng/mL, aunque con rendimiento incluso algo inferior al obtenido en nuestro estudio: sensibilidad 74%, especificidad 78%, LR positivo de 3,3 y LR negativo de 0,3 (40). Como limitaciones de este estudio, se debe señalar que incluyeron pacientes independientemente de la presencia o no de foco infeccioso a la exploración, realizándose hemocultivo únicamente al 61% de los pacientes incluidos y presentando una prevalencia de IBI del 1%. Otros estudios que analizan puntos de corte aún más bajos sí logran sensibilidades mayores al 90% pero a expensas de descensos importantes de la especificidad que implicarían ingresar con tratamiento antibiótico a un número muy elevado de lactantes (120, 125).

La evidencia existente de que la PCT es un marcador más sensible y específico de IBI en lactantes pequeños no quiere decir que este parámetro pueda ser utilizado de forma aislada en el manejo de estos pacientes (126-128). Su uso combinado con otros parámetros, especialmente la PCR,

permite un manejo más seguro reduciendo el número de pacientes con IBI no identificados por la analítica sanguínea, como muestra el **estudio T**.

Independientemente de los parámetros analíticos utilizados en el manejo de estos lactantes pequeños con fiebre, las guías publicadas en las últimas dos décadas siguen recomendando un manejo más agresivo en neonatos. Dichas recomendaciones incluyen la realización sistemática de punción lumbar y el ingreso con tratamiento antibiótico empírico de todo neonato con FSF independientemente del resultado de las pruebas complementarias realizadas (3, 86, 129). Sin embargo, en un estudio en el que se analizó el manejo de más de 2.000 neonatos con fiebre atendidos en SUPs de Estados Unidos, se vio que no se realizó punción lumbar al 28% de ellos y que fue manejado ambulatoriamente sin ingreso el 15% (130).

Estas recomendaciones más agresivas en el manejo del neonato con fiebre parecen indicar que los parámetros analíticos habitualmente utilizados no permiten identificar aquellos neonatos de bajo riesgo de presentar una IBI y que pudieran beneficiarse de un manejo menos agresivo. Sin embargo, los estudios realizados al respecto hasta la fecha eran escasos y únicamente analizaban el rendimiento del hemograma (82, 131-134). La inclusión de la PCR y la PCT en los protocolos actuales podría mejorar el rendimiento del estudio analítico realizado, como se ha demostrado en lactantes de 1 a 3 meses de edad. Nuestro estudio confirma que, incluso tras la introducción de estos nuevos marcadores, la interpretación de los parámetros analíticos no es útil para identificar lactantes de  $\leq 21$  días de vida con bajo riesgo de presentar una IBI, incluso entre aquellos con buen estado general y sin leucocituria. Más de la mitad de los lactantes de esta edad diagnosticados de IBI presentaron unos valores de PCT, PCT y recuento absoluto de neutrófilos normales. Además, dos de las cinco IBIs con resultados normales en estos tres tests fueron meningitis bacterianas y una de ellas no presentó

pleocitosis. Por todo ello, sigue estando todavía indicada la realización de punción lumbar y el inicio de antibioterapia empírica en todo lactante  $\leq 21$  días de vida con FSF, independientemente del estado general y el resultado de las pruebas analíticas realizadas.



*Capítulo 8:*

*Recomendaciones de realización de  
examen de líquido cefalorraquídeo*



**Well appearing young infants with fever without known source in the emergency department: are lumbar punctures always necessary?**

Mintegi S, Benito J, Astobiza E, Capapé S, Gomez B, Eguireun A

*Eur J Emerg Med.* 2010 Jun;17(3):167-9. doi:

10.1097/MEJ.0b013e3283307af9.

- Factor de impacto (2010): 0,901
  - Cuartil 3 (Emergency Medicine)
- 

**Objetivo del estudio**

Describir la evolución de los lactantes menores de 3 meses de edad con buen estado general y previamente sanos atendidos en un SUP y manejados sin realización de punción lumbar.

**Materiales y método**

Análisis secundario de un estudio observacional prospectivo que incluye a todos los lactantes  $\leq 90$  días atendidos en el SUP del H.U. Cruces con FSF (*descrito en las páginas 17-20*). Para este estudio, se incluyeron los lactantes atendidos durante 3 años y medio (septiembre 2003 – febrero 2007).

Durante el periodo de estudio, en nuestro SUP se recomendaba la realización de punción lumbar:

- de manera sistemática en los neonatos de menos de 15 días de vida
- fuertemente en neonatos de 15 a 28 días de vida
- de manera individualizada en lactantes de  $>28$  días de vida, en función del estado general y el resultado de los parámetros analíticos (en aquel entonces, únicamente hemograma y PCR).

Para este estudio se excluyeron los pacientes clasificados como con mal estado general, aquellos no previamente sanos y en los que se había iniciado tratamiento antibiótico previo a su valoración en el SUP.

Se consideraron meningitis asépticas las meningitis víricas (aislamiento de enterovirus por cultivo o técnica de reacción en cadena de polimerasa) en LCR y los pacientes con pleocitosis y hemocultivo y cultivo de LCR negativos.

Procesado microbiológico de la muestra de LCR: el ácido nucleico viral fue extraído a partir de 200 KL de LCR usando el mini kit del RNA viral QIAGEN EZ1 BioRobot (Hilden, Alemania). El extracto fue eludido en 60 KL de tampón para elución. Para la técnica de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa, se utilizó el kit comercial Cepheid's Enterovirus Primer and Probe Set (Cepheid, Sunnyvale, Calif) siguiendo las instrucciones del fabricante. Además, en los casos en que la cantidad de muestra obtenida lo permitía, 250KL de LCR se inocularon en líneas celulares Hep-2, RD y MRC-5 para el cultivo viral.

### **Resultados principales de interés para la tesis**

De los 813 lactantes atendidos, se excluyeron 128 (15,7%): 94 por no ser previamente sanos, 33 por no presentar buen estado general y 1 por estar recibiendo tratamiento antibiótico. La tabla 30 resume las pruebas realizadas, la prevalencia de infecciones bacterianas y de meningitis asépticas y el destino de los 685 pacientes incluidos, por grupos de edad.

Tabla 30: pruebas realizadas, diagnósticos principales y porcentaje de pacientes manejados ambulatoriamente por grupos de edad.

	<15 días (n=43)	15-28 días (n=81)	29-60 días (n=283)	61-90 días (n=278)
<b>Pruebas realizadas</b>				
Tira de orina	43 (100%)	82 (98,8%)	276 (97,5%)	267 (97,2%)
Hemocultivo y hemograma	43 (100%)	78 (96,3%)	273 (96,4%)	236 (84,9%)
Urocultivo	30 (69,8%)	32 (39,5%)	109 (38,5%)	99 (35,7%)
Examen de LCR	31 (72,1%)	50 (61,7%)	79 (27,9%)	38 (13,7%)
<b>Diagnósticos finales</b>				
ITU	7 (16,3%)	16 (19,7%)	36 (12,7%)	31 (10,6%)
Meningitis aséptica	3 (7,0%)	9 (11,1%)	26 (9,1%)	9 (3,2%)
Bacteriemia	0	0	4 (1,4%)	0
Meningitis bacteriana	2 (4,7%)	0	0	0
<b>Manejo del paciente</b>				
Manejo ambulatorio	4 (9,3%)	38 (46,9%)	204 (72,1%)	238 (85,6%)

ITU: Infección del tracto urinario.

Se realizó punción lumbar a 198 pacientes (28,9%), con mayor frecuencia en lactantes menores de 1 mes (65,3% vs 20,8% en lactantes mayores;  $p < 0,01$ ). Presentaron pleocitosis 36 lactantes (18,1% de las muestras: 11,1% de los menores de 1 mes vs 23,0% de los mayores;  $p = 0,05$ ). Se realizó punción lumbar Se identificó un patógeno bacteriano en 2 cultivos de LCR (ambos fueron neonatos <15 días de vida con cultivo positivo a *L. monocytogenes*) y se aisló un enterovirus en 18 lactantes (nueve de ellos sin pleocitosis asociada).

De los 487 lactantes en que no se realizó punción lumbar, 418 (85,8%) fueron manejados ambulatoriamente sin antibiótico. Reconsultaron 38 lactantes, principalmente por persistencia de la fiebre y siete fueron ingresados en

planta en la segunda visita, siendo 4 diagnosticados de meningitis aséptica. Los 685 lactantes evolucionaron bien y sin secuelas.

### **Conclusiones principales del estudio**

El manejo ambulatorio sin realización de punción lumbar de los lactantes menores de 3 meses de edad previamente sanos con FSF y buen estado general es posible si se asegura un periodo previo de observación en Urgencias y un seguimiento posterior por su pediatra de atención primaria.

### **Limitaciones**

- no se realizó punción lumbar a todos los pacientes, pero el seguimiento telefónico realizado en pacientes no ingresados y que ningún paciente fuera diagnosticado de meningitis bacteriana en una visita posterior hace poco probable la pérdida de alguna meningitis bacteriana.
- El manejo recomendado en nuestro SUP en estos primeros años de registro era diferente al actual, en que se indica la realización de punción lumbar de manera sistemática en lactantes con buen estado general  $\leq 21$  días de vida o con valores elevados de PCT.
- El tamaño muestral y la baja prevalencia de meningitis bacteriana no permite identificar qué pacientes se beneficiarían de la realización de punción lumbar.

## **Clinical and analytical characteristics and short-term evolution of enteroviral meningitis in young infants presenting with fever without source**

Gomez B, Mintegi S, Rubio MC, Garcia D, Garcia S, Benito J

*Pediatr Emerg Care.* 2012 Jun;28(6):518-23. doi:

10.1097/PEC.0b013e3182587d47.

- Factor de impacto (2012): 0,891
  - Cuartil 3 (Pediatrics); Cuartil 3 (Emergency Medicine)
- 

### **Objetivo del estudio**

- Describir las características de las meningitis por enterovirus diagnosticadas en los menores de 3 meses de edad que consultan por FSF en un SUP.
- Describir la evolución a corto plazo de estos pacientes

### **Materiales y método**

Análisis secundario de un estudio observacional prospectivo que incluye a todos los lactantes  $\leq 90$  días atendidos en el SUP del H.U. Cruces con FSF (*descrito en las páginas 17-20*). Para este estudio, se incluyeron los lactantes atendidos durante 6 años (septiembre 2003 – agosto 2009) diagnosticados de meningitis por enterovirus.

Durante el periodo de estudio, en nuestro SUP se recomendaba la realización de punción lumbar en lactantes sin buen estado general, menores de 15 días de vida y/o con alteración de parámetros analíticos.

Definiciones:

- Pleocitosis:  $\geq 25$  leucocitos/mcL en lactantes  $\leq 28$  días de vida;  $\geq 10$  leucocitos/mcL en lactantes de 29-60 días de vida y  $\geq 5$  leucocitos/mcL en lactantes  $> 60$  días de vida.
- Meningitis por enterovirus: presencia de un cultivo o una técnica de reacción en cadena de polimerasa para enterovirus positivo en LCR.
- Meningitis inespecífica: presencia de pleocitosis asociando cultivos de LCR bacteriano y viral negativos y técnica de reacción en cadena de polimerasa para enterovirus negativa en LCR.
- Complicaciones a corto plazo: alteración del nivel de conciencia, hidrocefalia aguda, hipertensión intracraneal o déficit neurológico.

**Resultados principales de interés para la tesis**

Se incluyeron 1.348 lactantes, realizándose punción lumbar a 398 (29,5%). Cuatro lactantes (0,2%) fueron diagnosticados de meningitis bacteriana; 65 lactantes (4,8%), de meningitis por enterovirus; y 42 (3,1%), de meningitis inespecífica. De los 65 lactantes con meningitis por enterovirus, 63 fueron diagnosticados en primera visita y dos en una visita posterior. Más de la mitad (33 pacientes; 50,7%) fueron diagnosticados entre los meses de mayo y julio, recibiendo este diagnóstico el 7,9% de los lactantes atendidos durante estos meses, frente al 3,4% de los pacientes atendidos en el resto del año (OR 2,44; IC 95% 1,44-4,14).

La proporción de lactantes diagnosticados de meningitis por enterovirus fue superior entre los menores de 1 mes, pero la prevalencia fue similar entre grupos de edad cuando se analizaron solo aquellos en que se realizó punción lumbar (tabla 31).

Tabla 31: prevalencia de meningitis por enterovirus por grupos de edad

	Realización de punción lumbar	Prevalencia de meningitis por enterovirus	Prevalencia de meningitis por enterovirus entre aquellos en que se realizó punción lumbar
Todos los pacientes (n=1.348)	398 (29,5%)	65 (4,8%)	63 (15,8%)
<1 mes (n=299)	190 (63,5%)	30 (10,0%)	30 (15,8%)
1-2 meses (n=526)	136 (25,9%)	26 (4,9%)	24 (17,6%)
2-3 meses (n=523)	72 (13,8%)	9 (1,7%)	9 (12,5%)

Seleccionando los 398 lactantes en que se realizó punción lumbar en la primera visita, se analizaron distintos factores epidemiológicos y analíticos para identificar si alguno de ellos se relacionaba con una mayor probabilidad de ser diagnosticado de meningitis vírica (tabla 32).

Tabla 32: prevalencia de meningitis por enterovirus en relación a distintos factores epidemiológicos y analíticos

Característica (n)	Prevalencia de meningitis por enterovirus; % (n)	
<b>Edad</b>		
≤ 30 días (190)	15,8% (30)	p=0,89
> 30 días (208)	15,8% (33)	
<b>Antecedentes personales</b>		
Previamente sano (352)	16,5% (58)	p=0,47
No previamente sano (45)	11,1% (5)	
<b>Estado general a su llegada</b>		
Buen estado general (357)	16,5% (59)	p=0,39
No buen estado general (40)	10% (4)	
<b>Irritabilidad referida por los padres</b>		
Sí (88)	18,1% (16)	p=0,61
No (309)	15,2% (47)	
<b>Pruebas complementarias</b>		
<b>Proteína C-reactiva</b>		p<0,01
<20 mg/L (277)	20,6% (57)	
>20 mg/L (116)	4,3% (5)	
<b>Recuento leucocitario</b>		p=0,13
<15.000/mcL (277)	17,6% (49)	
>15.000/mcL (117)	11,1% (13)	
<b>Recuento absoluto de neutrófilos</b>		p=0,08
<10.000/mcL (329)	17,3% (57)	
>10.000/mcL (64)	7,8% (5)	

Los lactantes diagnosticados de meningitis vírica, aquellos con diagnóstico de meningitis inespecífica y los que recibieron el diagnóstico final de FSF (todos los cultivos realizados negativos) fueron similares en relación al estado general, edad, antecedentes patológicos, presencia o no de irritabilidad asociada y valores de hemograma y PCR (tabla 33).

Tabla 33: características clínico-analíticas en lactantes diagnosticados de meningitis por enterovirus, meningitis inespecífica y fiebre sin foco

	Meningitis por enterovirus (n=63)	Meningitis inespecífica (n=38)	Fiebre sin foco (n=208)
<b>Edad</b> ≤ 30 días	30 (47,6%)	12 (31,6%); p=0,16	89 (42,8%); p=0,59
<b>Antecedentes personales</b> Previamente sano	58 (92,1%)	34 (89,5%); p=0,93	185 (88,9%); p=0,63
<b>Estado general a su llegada</b> Buen estado general	59 (93,7%)	36 (94,7%); p=0,83	191 (91,8%); p=0,83
<b>Irritabilidad referida por los padres</b> Sí	16 (25,3%)	8 (21,0%); p=0,79	46 (22,1%); p=0,70
<b>Pruebas complementarias</b> Elevación de recuento leucocitario, recuento absoluto de neutrófilos y/o Proteína C-reactiva	24 (38,0%)	18 (47,3%); p=0,47	108 (51,9%); p=0,07

*Se muestra la significación estadística para cada factor cuando se comparan los lactantes diagnosticados de meningitis inespecífica y fiebre sin foco con los diagnosticados de meningitis por enterovirus.*

De los 65 lactantes diagnosticados de meningitis por enterovirus, 43 (63,0%) presentaban un valor de PCR y unos recuentos leucocitario y absoluto de neutrófilos normales. La PCT, incluida en nuestro protocolo de manejo en noviembre 2007, se analizó en 27 lactantes (41,5%), presentando un valor <0,5 ng/mL en 23 de ellos (85,1%). Treinta y nueve de los 65 lactantes (60%)

no presentaron pleocitosis, asociando 29 de ellos (44,6%) los parámetros analíticos estudiados en rango normal.

De los 63 lactantes en los que se realizó punción lumbar en primera visita, ingresaron los 25 que presentaron pleocitosis. Siete de los 38 lactantes sin pleocitosis fueron manejados ambulatoriamente, confirmándose telefónicamente una buena evolución tras la llegada del resultado del cultivo/técnica de reacción en cadena de la polimerasa positiva y siendo valorados por su pediatra de atención primaria. Los 65 lactantes evolucionaron bien y ninguno presentó complicaciones a corto plazo. Siete pacientes presentaron un urocultivo positivo a *E. coli*, con leucocituria y/o nitrituria asociada. Ningún paciente con meningitis por enterovirus presentó una IBI asociada.

### **Conclusiones principales del estudio**

En lactantes menores de 90 días de vida con FSF, no existen buenos predictores clínico-analíticos de meningitis por enterovirus, por lo que es recomendable la realización de una técnica de reacción en cadena de la polimerasa para estos virus en aquellos en que se realice una punción lumbar, especialmente en meses templados.

Las complicaciones a corto plazo en lactantes previamente sanos son muy raras.

### **Limitaciones**

- Se trata de un estudio retrospectivo. El seguimiento telefónico reduce el riesgo de pérdida de información inherente a estos estudios.
- No se realizó punción lumbar a todos los pacientes atendidos en el periodo de estudio, por lo que es probable que la prevalencia de

meningitis por enterovirus haya sido infraestimada. El seguimiento telefónico confirmó la buena evolución de aquellos pacientes manejados ambulatoriamente en que no se realizó esta prueba.

- Este estudio describe únicamente las posibles complicaciones a corto plazo de esta infección, por lo que no podemos concluir nada en relación a posibles complicaciones a largo plazo descritos en algunos estudios (trastornos del sueño, fatiga...).
- Se definió como meningitis por enterovirus a la identificación de este virus en LCR, independientemente de la asociación o no de pleocitosis. Aquellos pacientes sin pleocitosis son clasificados en algunos estudios como “infecciones del SNC por enterovirus” en lugar de meningitis. A pesar de esta clasificación alternativa, no encontramos diferencias entre ambos grupos.

## **Prevalence and predictors of bacterial meningitis in young infants with fever without a source**

Martinez E, Mintegi S, Vilar B, Martinez MJ, Lopez A, Catediano E, Gomez B.

*Pediatr Infect Dis J.* 2015 May;34(5):494-8. doi:  
10.1097/INF.0000000000000629.

- Factor de impacto (2015): 2.587
  - Cuartil 1 (Pediatrics); Cuartil 2 (Infectious Diseases)
- 

### **Objetivo del estudio**

- Analizar la prevalencia de meningitis bacteriana en lactantes  $\leq 90$  días de vida con FSF atendidos en un SUP.
- Describir las bacterias identificadas en estos pacientes.
- Analizar la prevalencia de esta infección en relación a factores clínico-analíticos clásicamente considerados de riesgo para la misma.

### **Materiales y método**

Análisis secundario de un estudio observacional prospectivo que incluye a todos los lactantes  $\leq 90$  días atendidos en el SUP del H.U. Cruces con FSF (*descrito en las páginas 17-20*). Para este estudio, se incluyeron los lactantes atendidos durante 10 años (septiembre 2003 – agosto 2013).

En el momento de realización de este análisis, las recomendaciones de realización de punción lumbar en nuestro SUP eran las siguientes:

- Lactantes con TEP alterado o hallazgos en la exploración físicas sugestivos de meningitis.

- Lactantes  $\leq 21$  días de vida
- Lactantes con alteración en los siguientes parámetros analíticos: leucocitos  $< 5.000/\text{mCL}$  o  $> 15.000/\text{mCL}$ ; neutrófilos  $> 10.000/\text{mCL}$ ; PCR  $> 20 \text{ mg/L}$ ; PCT  $\geq 0,5 \text{ ng/mL}$  (incluida en nuestro protocolo desde noviembre 2007).

Se definió pleocitosis como la presencia de  $< 25$  leucocitos/ $\text{mCL}$  en lactantes menores de 1 mes de vida;  $< 10$  leucocitos/ $\text{mCL}$  en lactantes de 1-2 meses y  $> 5$  leucocitos/ $\text{mCL}$  en lactantes  $> 2$  meses de vida.

Procesado microbiológico de las muestras de LCR: la tinción de Gram se realizó en muestras preparadas mediante citocentrifugación. A continuación, las muestras se centrifugaron, se cultivaron 2-3 gotas del sedimento en agar chocolate y se incubaron a  $35^\circ\text{C}$  durante 48 horas con una concentración de  $\text{CO}_2$  del 5-7%. En los lactantes menores de 1 mes, también se cultivó una muestra en un agar de sangre para la identificación de patógenos, como *S. agalactiae* y *L. monocytogenes*.

### **Resultados principales de interés para la tesis**

Durante el periodo de estudio, se atendieron 2.362 lactantes  $\leq 90$  días con FSF. La tabla 34 presenta las principales características epidemiológicas y clínicas y las pruebas complementarias practicadas.

Tabla 34: características epidemiológicas y clínicas y pruebas complementarias practicadas en los lactantes atendidos.

Edad (días)	50 +/-23
Sexo (varón)	1.356 (57,4%)
Previamente sano	2.058 (87,1%)
Duración de la fiebre (horas)	5 (2-12)
Temperatura a la llegada a Urgencias (°C)	38,3 +/- 0,7
Clasificados como con buen estado general	2.275 (96,3%)
Tira de orina	2.319 (98,1%)
Hemocultivo	2.182 (92,3%)
Proteína C-reactiva	2.179 (92,2%)
Hemograma	2.166 (91,7%)
Urocultivo	1.711 (72,4%)
Procalcitonina (desde noviembre 2007)	1.248 (52,8%)
Punción lumbar	639 (27,0%)
Cultivo de líquido cefalorraquídeo	603 (25,5%)

*El tiempo de evolución de la fiebre se expresa como mediana y rango intercuartil; la edad y la temperatura se expresan como media +/- desviación estándar*

Se realizó punción lumbar a 639 lactantes (27,0%), obteniéndose muestra de LCR con éxito en 603 pacientes (94,3%). La tasa de realización de punción lumbar fue superior en lactantes clasificados como sin buen estado general (60,9% vs 25,7%; OR 4,49 [IC 95% 2,83-7,15]) y en aquellos  $\leq 21$  días (70,1% vs 20,4%; OR 9,14 [IC 95% 6,95-12,02]).

Once lactantes fueron diagnosticados de meningitis bacteriana (0,46%; IC 95% 0,19-0,73%), sin variaciones en la prevalencia a lo largo de los años del estudio. Todos salvo uno habían nacido a término, 9 tenían  $\leq 21$  días de vida (prevalencia: 2,8% frente a 0,1% en  $> 21$  días; OR 30,42 [IC 95% 6,13-204,60]) y 5 fueron clasificados como con mal estado general a su llegada (prevalencia 5,7% frente a 0,2% en los clasificados como con buen estado general; OR 23,06 [IC 95% 5,97-87,44]). Se registró en el informe médico las características de la fontanela anterior en 10 de los 11 pacientes con meningitis bacteriana, describiéndose como normotensa en todos ellos.

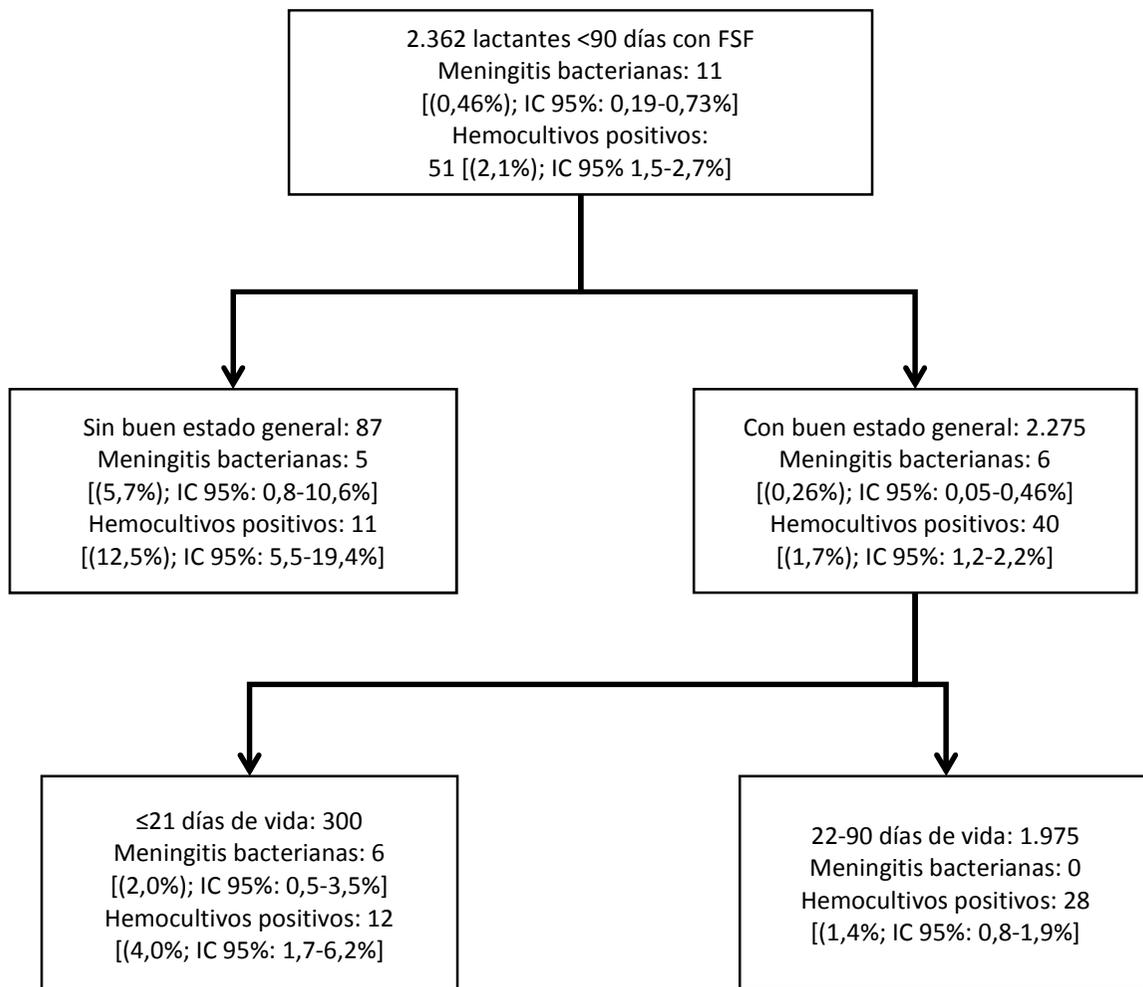
Las bacterias causantes fueron: *S. agalactiae* (3), *E. coli* (3), *L. monocytogenes* (3), *S. pneumoniae* (1) y *N. meningitidis* (1). Las tres meningitis por *Listeria* se produjeron en neonatos <15 días de vida, dos de ellas en el contexto de un brote producido en 2007 en una planta de maternidad de otro centro.

La figura 8 presenta la distribución de los casos de meningitis bacteriana y de bacteriemia en función del estado general y de la edad. Entre los 1.975 lactantes >21 días de vida con buen estado general, se realizó punción lumbar con mayor frecuencia en aquellos que presentaba alteración de alguno de los tres parámetros analíticos incluidos en el protocolo de manejo del lactante febril (hemograma, PCR y PCT): 29,1% frente a 14,4% de los que presentaban los tres parámetros en rango normal (OR 2,44; IC 95% 1,92-3,09). Ninguno de ellos fue diagnosticado de meningitis bacteriana.

Un total de 1.302 lactantes >21 días de vida con buen estado general fueron manejados ambulatoriamente sin realización de punción lumbar. De ellos recibieron antibiótico 134 (1,6%), la mayoría (114), por presentar leucocituria (sospecha de ITU). Ninguno fue diagnosticado posteriormente de meningitis bacteriana y todos evolucionaron bien.

De los 11 pacientes diagnosticados de meningitis bacteriana, uno presentó convulsiones en las 24 horas siguientes al ingreso. A los 11 se realizó ecografía cerebral, sin presentar hallazgos de complicación aguda, y a 10 se les realizaron potenciales evocados auditivos, normales en todos ellos. Ninguno falleció y en el seguimiento posterior hasta la fecha de publicación del estudio (rango de seguimiento en Neuropediatría: 1-7 años), solo se ha identificado como secuela un retraso motor en un paciente con meningitis bacteriana por *E. coli*.

Figura 8: prevalencia de meningitis bacteriana y de bacteriemia en función del estado general y la edad.



### Conclusiones principales del estudio

En lactantes menores de 90 días de vida con FSF, la realización de punción lumbar debe ser fuertemente considerada en aquellos sin buen estado general y en los  $\leq 21$  días de vida. La recomendación de realizar punción lumbar en un lactante con buen estado general de 22-90 días de vida únicamente por criterios analíticos debe ser revaluada.

### **Limitaciones**

- No se realizó punción lumbar en todos los pacientes atendidos. Aunque esto podría infraestimar la prevalencia de meningitis bacteriana, el seguimiento realizado hace muy poco probable este hecho.
- La baja prevalencia de meningitis bacteriana obtenida hace que nuestras conclusiones puedan no ser extrapolables en áreas con una prevalencia mayor.
- Nuestro SUP dispone de una Unidad de Observación en la que poder realizar un control clínico de estos pacientes. La realización de punción lumbar probablemente sea más frecuente en hospitales en que no se disponga de este tipo de unidad y en los que deba tomarse más precozmente la decisión de alta domiciliaria o ingreso.
- Al igual que en estudios previos de esta tesis, la valoración del estado general se llevó a cabo utilizando el TEP, por lo que se debe ser cauto al extrapolar estas conclusiones a centros en los que se evalúe de forma menos estructurada o por personal menos experimentado.

## Discusión

---

Las indicaciones de realización de punción lumbar en los lactantes pequeños con fiebre siguen siendo un aspecto controvertido dentro del manejo de estos pacientes. Los criterios clásicos de bajo riesgo de Boston y Philadelphia incluyen la ausencia de pleocitosis (31, 32), lo que implica que si se utilizan al atender a un lactante con FSF se debe incluir la punción lumbar dentro de las pruebas diagnósticas a realizar, independientemente del estado general y de los valores que muestren los parámetros infecciosos en la analítica sanguínea. Sin embargo, esta recomendación sistemática ha sido sustituida en las últimas décadas por una indicación más individualizada que tenga en cuenta tanto estos dos aspectos indicados como la edad del paciente. Esto explica por ejemplo que incluso los pediatras que refieren seguir estos criterios clásicos no sigan frecuentemente en la práctica sus recomendaciones (46, 83). Así, por ejemplo, en una encuesta publicada en 2010 en la que participaron casi 300 miembros de la Academia Americana de Pediatría, solo un 56% de aquellos que indicaban que utilizaban los criterios de Philadelphia en su práctica habitual realizarían una punción lumbar en un lactante de seis semanas de edad, en el que esta prueba estaría indicada de acuerdo a dichos criterios. De hecho, como se ha comentado previamente, los criterios de Philadelphia modificados, creados con posterioridad a la publicación de esta encuesta, no incluyen ya la realización rutinaria de esta prueba en lactantes con buen estado general (42). Del mismo modo, solo un 32% de los pediatras que utilizaban los criterios de Boston realizaría una punción lumbar en un paciente de nueve semanas de vida (46).

Aunque no existe un consenso definitivo sobre cuándo realizar esta prueba, debido a la sintomatología más sutil que pueden presentar estos lactantes pequeños incluso con infecciones más graves, en la práctica clínica es mucho más frecuente su realización en este grupo de edad que en el lactante mayor. Guías recientes como la NICE (3) o las que figuran en uptodate (135)

aconsejan realizar punción lumbar de manera sistemática únicamente en aquellos lactantes con aspecto tóxico y en los neonatos (en estos últimos, independientemente del estado general). Por contra, algunos autores siguen en la actualidad recomendando incluir esta prueba también de manera rutinaria en el manejo de los lactantes de 1-2 meses de edad, incluso aunque en aquellos con buen estado general (27).

La frecuencia de cultivos positivos de LCR obtenido en el estudio multicéntrico desarrollado por la Red de Investigación de la SEUP e incluido en el cuarto capítulo de esta tesis fue del 1,1% en lactantes de  $\leq 28$  días de vida (10/905), del 0.2% en lactantes de 29-59 días de vida (4/1.404) y del 0.3% en lactantes de 60-90 días de vida (4/1.092). La mitad de los lactantes  $>28$  días de vida en que se diagnosticó una meningitis bacteriana presentaban un TEP alterado, por lo que la prevalencia de esta infección entre los lactantes  $>28$  días de vida con TEP normal fue del 0,1%. En el estudio unicéntrico incluido en este capítulo, la prevalencia fue aún menor, ya que ninguno de los 1975 lactantes  $>21$  días con buen estado general evaluados en nuestro SUP durante 10 años consecutivos presentó una meningitis bacteriana. Aunque la no realización sistemática de punción lumbar en estos lactantes implica el riesgo de no diagnosticar una infección con elevada morbimortalidad si no se trata precozmente (62), en ninguno de estos dos estudios se diagnosticó una meningitis bacteriana con posterioridad en ninguno de los lactantes en que dicha prueba no se realizó en la visita inicial. Un estudio publicado en 2017 y que analizó retrospectivamente más de 1.000 lactantes febriles de 29-56 días de vida atendidos en un SUP de Philadelphia (Estados Unidos) mostró una prevalencia de meningitis bacteriana inferior al 1% (42). Solo un paciente fue diagnosticado de meningitis bacteriana y presentaba un estado general alterado a su llegada a Urgencias.

Por otra parte, como ya se ha señalado previamente, el recuento leucocitario no es útil para identificar lactantes con meningitis bacteriana (36). Sin embargo, la presencia de un valor tanto elevado como disminuido de este parámetro se considera en muchas guías, indicación de realizar punción lumbar, incluso en las que ya no recomienda esta prueba de manera sistemática en lactantes de 1 a 2 meses de edad únicamente por la edad (3, 135). Aunque la proteína C reactiva y la procalcitonina han demostrado un mayor rendimiento para identificar lactantes con buen estado general y bacteriemia, no hay hasta la fecha estudios que analicen su utilidad para identificar meningitis bacteriana en lactantes con buen estado general y sin sospecha clínica de esta infección. Dado que la PCT se relaciona más fiablemente con un mayor riesgo de invasividad infecciosa, parece razonable que se descarte la presencia de una meningitis bacteriana en aquellos lactantes con elevación de este biomarcador, a pesar de la escasa evidencia existente al respecto. En aquellos pacientes con buen estado general y un valor normal de PCT, pero elevación de la PCR podría valorarse de manera individualizada su realización en función de la edad y la disponibilidad o no de una Unidad de Observación en los que poder realizar un control clínico estrecho del paciente durante las siguientes 24 horas. La estabilidad clínica durante este periodo de tiempo y, en caso de considerarse necesario, la realización de un control analítico que no muestre elevación de la PCT podría evitar la realización de esta prueba. De los 1,975 lactantes >21 días con buen estado general incluidos en nuestro estudio, un 40% presentaba alteración de alguno de los parámetros analíticos incluidos en nuestro protocolo de manejo (PCT, PCR o recuento leucocitario). Aunque la frecuencia de realización de punción lumbar fue superior en estos que en aquellos con parámetros analíticos normales, ninguno fue diagnosticado de meningitis bacteriana, lo que apoya la idea de que la realización de punción lumbar no debe indicarse de manera sistemática en lactantes con buen estado general

fuera del periodo neonatal únicamente por la presencia de algún parámetro infeccioso alterado.

Se debe insistir en que es esencial disponer de una adecuada herramienta para clasificar el estado general, que permite establecer una primera impresión general en cuanto a la estabilidad del paciente. En este sentido, se ha demostrado que el TEP es una herramienta fácil de utilizar (49) y que puede ser utilizada por profesionales sanitarios con distintos niveles de experiencia en la atención de pacientes pediátricos.

En cuanto a la epidemiología de las meningitis bacterianas, al igual que en los estudios incluidos en la discusión del capítulo 3 (67-69), el *S. agalactiae* y la *E. coli* son los dos principales causantes de meningitis bacteriana en nuestro medio en este grupo de edad. La *L. monocytogenes* se confirma como una causa infrecuente de IBI, concretándose en una muy baja prevalencia de meningitis bacterianas y limitada al periodo neonatal y en relación sobre todo con brotes epidémicos puntuales. Un estudio multicéntrico en el que participaron 114 hospitales franceses encontró que solo el 1,5% de las meningitis neonatales fueron producidos por *Listeria*, siendo en el periodo neonatal también el *S. agalactiae* y la *E. coli* las dos principales causas (136). Por el contrario, en otro estudio multicéntrico realizado en el Reino Unido, el porcentaje de meningitis neonatales producidas por *Listeria* ascendió al 6% (68). En un metaanálisis publicado en 2016 y que incluyó 16 estudios realizados en los Estados Unidos, las prevalencias de bacteriemia y meningitis bacteriana por *L. monocytogenes* en lactantes menores de 3 meses de edad fueron del 0,03% y 0,02%, respectivamente (63).

El pronóstico de los pacientes con meningitis bacteriana de nuestro estudio fue mejor que el descrito en la literatura, lo que puede deberse en parte a la pequeña muestra incluida (11 meningitis bacterianas) y a que no se evaluó la posible aparición de complicaciones o secuelas a largo plazo. A pesar de ello,

nuestros resultados contrastan con los de otros estudios en que la tasa de mortalidad oscila entre el 10 y el 15% y hasta un 23% de los supervivientes presentó alguna secuela neurológica (68, 136). Esta mayor morbimortalidad probablemente esté influida también por la inclusión no solo de pacientes atendidos en Urgencias sino también de lactantes ingresados en Unidades Neonatales y con patología de base.

Por último, las infecciones por enterovirus son muy comunes en todas las edades, circulando durante todo el año, pero presentando una estacionalidad típica con predominio en meses templados. Aunque la mayoría de estas infecciones son leves y autolimitadas, e incluso pueden cursar de forma asintomática, también pueden producir enfermedades más graves, incluyendo meningitis y encefalitis (137, 138). Estas infecciones por enterovirus son más frecuentes en neonatos y lactantes pequeños (139), presentando a estas edades un mayor riesgo de desarrollar infecciones más graves. Aunque la meningitis por enterovirus tiene habitualmente en niños un curso benigno y autolimitado, se han descrito alteraciones psicológicas y cognitivas posteriores, incluso en casos sin encefalitis asociada (140).

La mayoría de los niños con meningitis por enterovirus presentan buen estado general. Aunque en nuestro estudio, en alrededor del 25% de los casos la familia refirió irritabilidad, este porcentaje fue similar al referido entre los lactantes con FSF. De todos modos, la irritabilidad es la segunda manifestación más común en estos pacientes, se relaciona con el grado de fiebre y se ha descrito que remite en los primeros 3-4 días (141). Al igual que sucede con las meningitis bacterianas, el recuento leucocitario, la PCR y la PCT no son buenos predictores de meningitis vírica. Más del 60% de los lactantes diagnosticados de meningitis vírica en nuestro estudio presentaban estos tres parámetros en rango normal y de hecho fue más frecuente el diagnóstico de meningitis viral entre lactantes con parámetros infecciosos

normales que entre los que presentaban alteración de alguno de ellos. La ausencia de pleocitosis en un porcentaje significativo de lactantes en que se identifica un enterovirus en LCR ha sido ya descrito en otros estudios, siendo este hallazgo más común cuanto menor es la edad del paciente (142-144). Este hecho se ha relacionado con una posible respuesta inflamatoria más pobre cuanto más pequeño es el niño.

La evolución de las meningitis por enterovirus, incluso en lactantes tan pequeños, es buena en la práctica totalidad de los casos. En nuestro estudio, todos los pacientes evolucionaron bien y sin secuelas al menos a corto plazo. Rittichier et al publicaron en 2015 las características y evolución de 214 lactantes menores de 90 días de vida con infección por enterovirus, diagnosticada en la mayoría de los casos mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa. De ellos, se identificó el enterovirus en LCR en 159 lactantes. Ninguno falleció y solo uno (0,5%) presentó una infección grave con hepatitis, convulsiones y coagulopatía. Se trató de un neonato de 11 días de vida que asoció una bacteriemia por *Campylobacter sp* (145). En ese mismo estudio, obtuvieron una prevalencia de ITU concomitante del 6,5%, frente al 10,7% de nuestro estudio, aunque en ambos casos, la definición de ITU dependió únicamente del crecimiento de una bacteria patógena en el urocultivo, independientemente de que no asociara leucocituria, por lo que no se puede asegurar que se tratara de verdaderas ITUs y no de bacteriurias asintomáticas. Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio, obtuvieron una prevalencia de bacteriemia concomitante del 1%: 3 casos, todos ellos en neonatos, sin especificarse el estado general de estos pacientes ni si se dieron en pacientes en los que se identificó el enterovirus en sangre o en LCR.

La baja prevalencia de IBI en pacientes con una infección por enterovirus confirmada microbiológicamente hace que diferentes estudios demuestren

que en la práctica se tiene en consideración este dato y que un resultado positivo se relacione con una menor estancia hospitalaria y una menor duración de tratamiento antibiótico en aquellos pacientes en que este se inicia (146-148).



SECCIÓN 5  
LA APROXIMACIÓN  
SECUENCIAL STEP-BY-  
STEP

---



*Capítulo 9:*

*Utilidad del Step-by-Step para predecir el riesgo de presentar una infección bacteriana invasiva y comparación con otros criterios de riesgo publicados*



### **Diagnostic performance of the lab-score in predicting severe and invasive bacterial infections in well-appearing young febrile infants**

Bressan S, Gomez B, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al.

*Pediatr Infect Dis J.* 2012 Dec;31(12):1239-44. doi:

10.1097/INF.0b013e318266a9aa.

- Factor de impacto (2012): 3,569
  - Cuartil 1 (Pediatrics); cuartil 2 (Infectious Diseases)
- 

#### **Objetivo del estudio**

Evaluar la precisión del Lab-score para identificar infecciones bacterianas, y específicamente IBIs, en lactantes menores de 3 meses de edad evaluados en los Servicios de Urgencias por FSF.

#### **Materiales y método**

Se trata de un análisis secundario de un estudio multicéntrico retrospectivo desarrollado para evaluar el rendimiento de la PCT para diagnosticar infecciones bacterianas, y específicamente IBIs en lactantes menores de 3 meses de edad con FSF (**estudio G** incluido en el capítulo 7; ver páginas 101-103 para conocer más detalles metodológicos del estudio original).

Al igual que en el estudio original, se excluyeron:

- los lactantes en los que la determinación de la fiebre en domicilio fue subjetiva, sin uso de termómetro, y se encontraba afebriles en Urgencias.

- Los lactantes clasificados como sin buen estado general. Aquellos con buen estado general a su llegada a Urgencias pero que presentaron un empeoramiento clínico posterior sí fueron incluidos.
- Los lactantes en que no se recogió hemocultivo o muestra para determinación de PCT, o los resultados de dichas pruebas no estaban disponibles.

Para este subanálisis, se utilizaron los siguientes criterios de exclusión adicionales:

- Lactantes en que no se realizó PCR o tira de orina o no se dispuso de sus resultados
- Lactantes en que no se realizó urocultivo (únicamente para el análisis de rendimiento para identificar infección bacteriana global; no para el análisis de rendimiento para identificar IBI).

Lab-score: este score fue publicado por primera vez en 2008 (2008 PIDJ) y validado prospectivamente dos años después (2010 ADC) por un grupo de investigadores suizos e italianos y tiene en cuenta el valor de la PCT, el valor de la PCR y la presencia de leucocituria y/o nitrituria, otorgando una puntuación a cada una de estas tres variables. El peso relativo de cada una se basó en la OR obtenida en el análisis univariante del estudio de derivación (tabla 35). La puntuación total oscila de 0 a 9 puntos, identificándose en estudios previos como óptimo para predecir la presencia de IBI una puntuación  $\geq 3$ , con una sensibilidad de 86-94% y una especificidad de 78-83% (117, 118).

Tabla 35: puntuación de cada uno de los tres ítems que incluye el lab-score

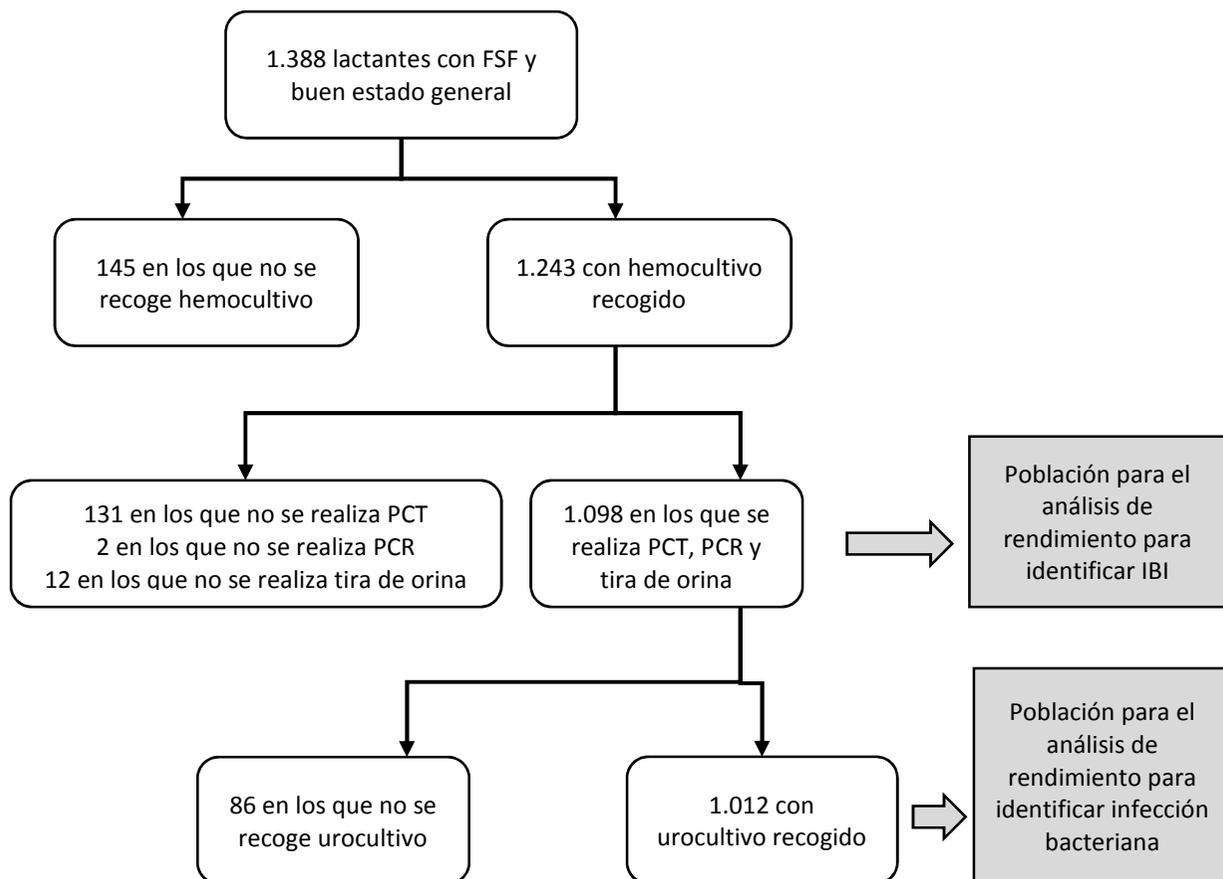
	Parámetro	Puntuación
Procalcitonina	<0,5 ng/mL	0 puntos
	0,5-1,9 ng/mL	2 puntos
	≥2 ng/mL	4 puntos
Proteína C-reactiva	<40 mg/L	0 puntos
	40-99,9 mg/L	2 puntos
	≥100 ng/mL	4 puntos
Tira de orina	Sin leucocituria ni nitrituria	0 puntos
	Con leucocituria o nitrituria	1 punto

El rendimiento del Lab-score y del resto de valores de laboratorio analizados se comparó mediante el área bajo la curva ROC. Se calculó la sensibilidad, especificidad, VP positivo y negativo y LR positivo y negativo de diferentes puntuaciones del Lab-Score.

### Resultados principales de interés para la tesis

De los 1.531 lactantes menores de 3 meses de edad con FSF atendidos, 1.388 presentaban buen estado general a su llegada. Se incluyeron 1.012 pacientes para el análisis de rendimiento para la identificación de infección bacteriana y 1.098 pacientes para el de identificación de IBI (Figura 9). Los 86 lactantes incluidos en el segundo análisis, pero no en el primero fueron aquellos en que no se realizó urocultivo.

Figura 9: lactantes incluidos y excluidos en cada análisis



*FSF: fiebre sin foco; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C-reactiva; IBI: infección bacteriana invasiva*

La prevalencia de infección bacteriana fue del 28,3% (287 pacientes) y la de IBI fue del 2,1% (23 pacientes). La tabla 36 presenta las infecciones bacterianas diagnosticadas. Las prevalencias de infección bacteriana y de IBI en los 145 pacientes excluidos por no disponer de PCT, PCR o tira de orina, pero en los que sí se realizó hemocultivo y urocultivo fueron respectivamente de 16,5% ( $p < 0,05$  al comparar con la de los pacientes incluidos) y de 0,7% (n.s. al comparar con la de los pacientes incluidos).

Tabla 36: infecciones bacterianas diagnosticadas y bacterias causantes de las mismas

	Parámetro	Puntuación
Infecciones bacterianas no invasivas	<b>Infecciones del tracto urinario</b>	<b>262</b>
	<i>E. coli</i>	206
	<i>Klebsiella spp</i>	18
	Otras	38
	<b>Gastroenteritis bacterianas</b>	<b>2</b>
	<i>Salmonella spp</i>	1
	<i>Campylobacter</i>	1
Infecciones bacterianas invasivas	<b>Infecciones del tracto urinario con bacteriemia</b>	<b>12</b>
	<i>E. coli</i>	11
	<i>S. mitis</i>	1
	<b>Bacteriemias ocultas</b>	<b>10</b>
	<i>S. agalctiae</i>	3
	<i>E. faecalis</i>	2
	<i>S. aureus</i>	2
	<i>E. coli</i>	1
	<i>N. meningitidis</i> grupo B	1
	<i>S. pneumoniae</i>	1
	<b>Meningitis bacterianas</b>	<b>1</b>
<i>S. agalactiae</i>	1	

La tabla 37 muestra el rendimiento de diferentes puntuaciones del Lab-score para identificar infecciones bacterianas y de manera específica IBIs. Todos los puntos de corte tuvieron mayor especificidad que sensibilidad y mejores LR positivos que negativos. En la tabla 38 se presenta el rendimiento global del Lab-score mediante el área bajo la curva ROC, comparando con el que mostraron la PCT, la PCR y el recuento leucocitario. Para identificar infecciones bacterianas de manera general, el Lab-score fue superior a cada uno de estos tres parámetros, pero para identificar IBIs, solo se detectaron diferencias estadísticamente significativas al comparar con el recuento leucocitario. Siete de los 23 pacientes diagnosticados de IBI (30%) y 138 de los 287 pacientes diagnosticados globalmente de infección bacteriana (48%) tuvieron un Lab-score <3.

Tabla 37: rendimiento de los distintos puntos de corte del lab-score para identificar infecciones bacterianas y específicamente infecciones bacterianas invasivas

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR+	LR-
Infecciones bacterianas						
Lab-score $\geq 3$	<b>52%</b> (46-58%)	<b>95%</b> (93-96%)	<b>80%</b> (74-85%)	<b>83%</b> (81-86%)	<b>10,2</b> (9,5-10,9)	<b>0,5</b> (0,5-0,5)
Lab-score $\geq 4$	35% (30-41%)	95% (93-96%)	74% (66-80%)	79% (76-81%)	7,1 (6,5 - 7,8)	0,7 (0,7-0,7)
Lab-score $\geq 5$	32% (27-37%)	98% (97-99%)	88% (80-93%)	78% (76-81%)	17,7 (14,5 - 21,5)	0,7 (0,7-0,7)
Lab-score $\geq 6$	17% (13-22%)	99% (97-99%)	85% (73.5-92%)	75% (72-78%)	14,03 (9,4-21)	0,8 (0,8-0,8)
Lab-score $\geq 7$	16% (12-21%)	100% (99-100%)	96% (86-99%)	75% (72-78%)	58 (17,4-193,5)	0,8 (0,8-0,9)
Infecciones bacterianas invasivas						
Lab-score $\geq 3$	<b>70%</b> (49-84%)	<b>84%</b> (81-86%)	<b>8%</b> (5-13%)	<b>99%</b> (98,4- 99,6%)	<b>4,3</b> (4-4,6)	<b>0,4</b> (0,3-0,5)
Lab-score $\geq 4$	70% (47-87%)	88% (86-90%)	11% (7-17.6%)	99,3% (98,5-99,7%)	6 (5,6 - 6,4)	0,3 (0,3 - 0,5)
Lab-score $\geq 5$	61% (39-80%)	92% (90-93%)	13% (8-21%)	99,1% (98,3-99,5%)	7,2 (6,4- 8,0)	0,4 (0,3 - 0,5)
Lab-score $\geq 6$	48% (27-69%)	95% (94-97%)	18% (11-30%)	98,8% (98-99,3%)	10,5 (8,3 - 13,3)	0,5 (0,5- 0,6)
Lab-score $\geq 7$	39% (20-69%)	96% (95-97%)	19% (10-32%)	98,7% (97,8-99,2%)	10,8 (7,3 - 15,9)	0,6 (0,5 - 0,7)

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR: cociente de probabilidad. Para cada parámetro se indica su valor y el intervalo de confianza al 95%

Tabla 38: áreas bajo la curva ROC del Lab-Score, la procalcitonina, la proteína C reactiva y el recuento leucocitario para identificar infecciones bacterianas y específicamente infecciones bacterianas invasivas

	Infección bacteriana	Infección bacteriana invasiva
Lab-Score	0,83 (IC 95% 0,80-0,86)	0,85 (IC 95% 0,76-0,94)
Procalcitonina	0,73 (IC 95% 0,69-0,77)	0,82 (IC 95% 0,69-0,95)
Proteína C reactiva	0,77 (IC 95% 0,73-0,80)	0,75 (IC 95% 0,62-0,86)
Recuento leucocitario	0,68 (IC 95% 0,65-0,72)	0,58 (IC 95% 0,46-0,70)

### **Conclusiones principales del estudio**

En los lactantes menores de 90 días con FSF y buen estado general, el Lab-score parece una herramienta más útil para identificar infecciones bacterianas que para descartar su presencia. Su rendimiento para predecir IBIs en este grupo de edad fue insatisfactorio.

### **Limitaciones**

- este estudio presenta las limitaciones inherentes a su naturaleza retrospectiva. Así, no se realizó seguimiento de los pacientes no ingresados, aunque sí se revisaron los resultados de los cultivos practicados en cada paciente. Igualmente, no se realizó punción lumbar a todos los pacientes. Aunque ningún paciente realizó una visita posterior en los servicios de urgencias participantes secundaria a un empeoramiento clínico o fue diagnosticado posteriormente en dichos centros de una IBI, no podemos confirmar con total seguridad que alguno no fuera diagnosticado de alguna infección bacteriana no invasiva en otro centro.
- En torno al 20% de los pacientes atendidos fue excluido, principalmente por no disponer de hemocultivo o valor de PCT. Aunque es un porcentaje que suele considerarse aceptable en este tipo de estudios, su inclusión podría haber modificado los resultados obtenidos.
- Debido a la definición utilizada de ITU (crecimiento de >50.000 UFC/mcL, independientemente del resultado de la tira de orina, o crecimiento de 10.000-50.000 UFC/mcL asociando leucocituria), no es el recomendado en la actualidad por la AAP. Además, no se recogió si se realizó DMSA a los pacientes diagnosticados de ITU. Esta limitación, sin embargo, no afecta a los resultados obtenidos en relación al rendimiento del Lab-score para identificar IBIs.

- Además, como se indica en el estudio original, las muestras para urocultivo se recogieron por método estéril (principalmente por sondaje uretral) en los siete centros españoles, pero por bolsa perineal (considerándose positivo si crecía >100.000 UCFC/mcL de la misma bacteria en dos muestras consecutivas) en los dos centros italianos, suponiendo estos últimos casi el 20% de los pacientes incluidos. Aunque la mayor tasa de ITU en los dos centros italianos (30,6% vs 22,5%;  $p=0,03$ ) sugiere un sobrediagnóstico de esta entidad en dichos hospitales, este sesgo no afecta a los resultados obtenidos en relación al rendimiento del Lab-score para la identificación de IBIs.

## **Accuracy of a sequential approach to identify young febrile infants at low risk for invasive bacterial infection**

Mintegi S, Bressan S, Gomez B, Da Dalt L, Blázquez D, Olaciregui I, et al.

*Emerg Med J.* 2014 Oct;31(e1):e19-24. doi: 10.1136/emered-2013-202449

- Factor de impacto (2014): 1,843
- Cuartil 2 (Emergency Medicine)

### **Objetivo del estudio**

Analizar el rendimiento de una aproximación secuencial (Step-by-step) en lactantes  $\leq 90$  días de vida con FSF para identificar pacientes de bajo riesgo de presentar una IBI susceptibles de un manejo ambulatorio.

Comparar dicho rendimiento con el de otras aproximaciones previamente publicadas, como los criterios de Rochester y el Lab-score.

---

### **Materiales y método**

Este estudio forma parte de un estudio multicéntrico retrospectivo realizado para evaluar el rendimiento de diferentes parámetros analíticos en el diagnóstico de IBIs e IBNIs entre lactantes menores de 3 meses de edad con FSF (**estudio G** incluido en el capítulo 7; ver páginas 101-103 para conocer más detalles metodológicos del estudio original). En dicho estudio participaron cinco hospitales españoles y dos italianos con protocolos de manejo de estos pacientes similares entre sí, recomendándose la realización de tira de orina, urocultivo, hemocultivo y analítica sanguínea que incluya recuento leucocitario, PCT y PCR. La realización de punción lumbar se realiza

de forma individualizada en función del estado general y la edad del paciente y de los resultados analíticos.

Al igual que en el estudio original, se excluyeron:

- los lactantes en los que la determinación de la fiebre en domicilio fue subjetiva, sin uso de termómetro, y se encontraba afebriles en Urgencias.
- Los lactantes en que no se recogió hemocultivo o muestra para determinación de PCT, o los resultados de dichas pruebas no estaban disponibles.

A diferencia de en el estudio original, no se excluyeron aquellos lactantes clasificados como sin buen estado general a su llegada a Urgencias, ya que la valoración de la apariencia clínica es uno de los factores incluidos en la aproximación secuencial evaluada.

Para este subanálisis, se utilizaron los siguientes criterios de exclusión adicionales:

- lactantes en los que no se dispuso del resultado de la tira de orina, del valor de la PCR o del recuento leucocitario (pruebas incluidas en alguno de las aproximaciones estudiadas)
- los lactantes en que no se recogió urocultivo

La definición de ITU utilizada fue diferente a la del estudio original: crecimiento de >10.000 UFC/mcL de una bacteria patógena en el urocultivo recogido por método estéril (centros españoles) o >100.000 UFC/mcL en dos muestras consecutivas de orina recogida por bolsa perineal (centros italianos), en ambos casos con leucocituria asociada en la tira de orina. El mismo crecimiento sin leucocituria o el crecimiento mixto de varias bacterias se consideró posible ITU y por tanto posible IBNI.

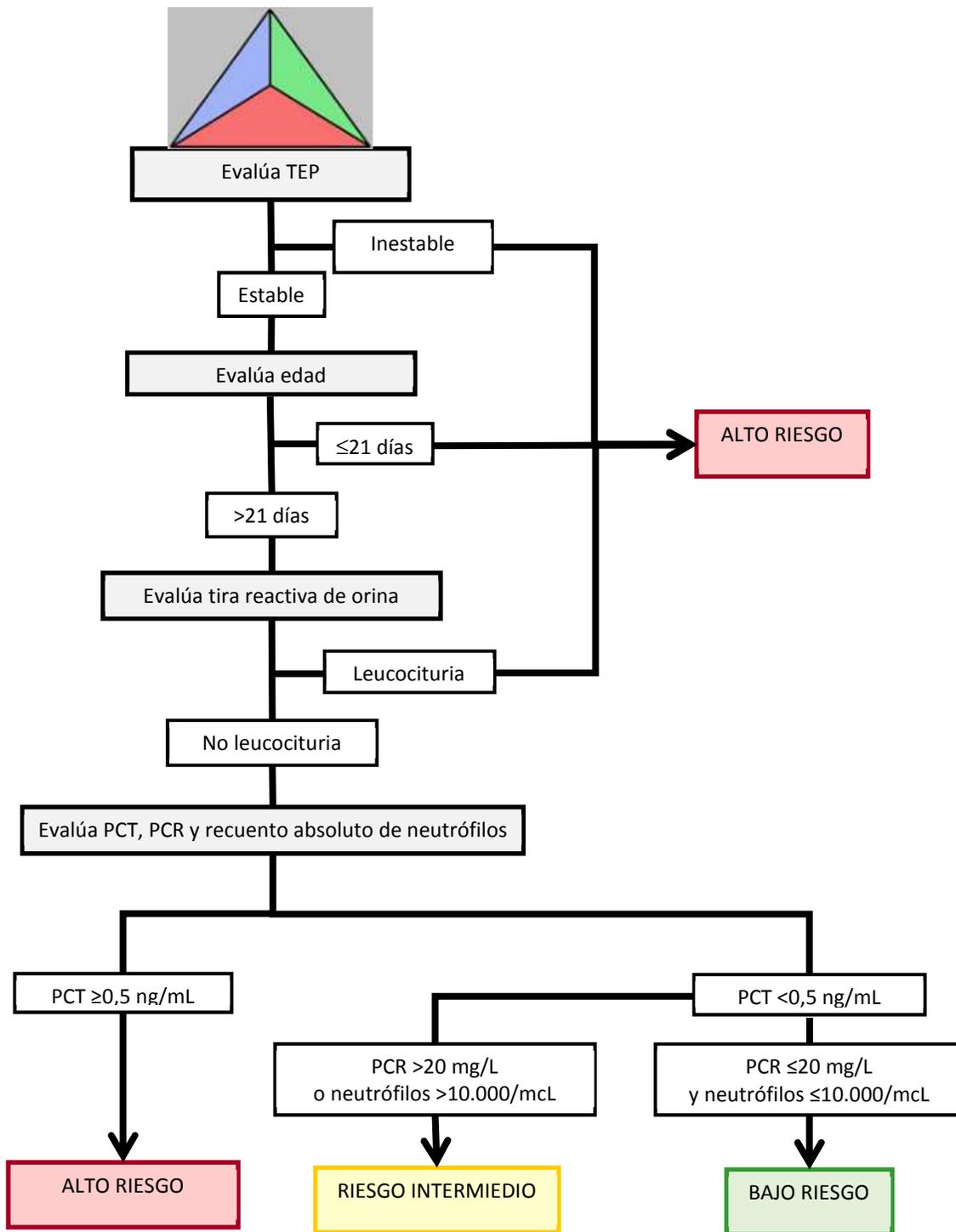
Se compararon tres aproximaciones: los criterios de bajo riesgo de Rochester, el Lab-score y la aproximación secuencial Step-by-step. Para ser clasificado como de bajo riesgo en los tres casos, el lactante debe presentar buen estado general. En cuanto a la edad, aunque los criterios de Rochester no incluyen ninguna edad por debajo de la cual se consideren de alto riesgo y el Lab-score fue validado en una población de niños >7 días, dado que ninguna guía actual recomienda un manejo ambulatorio de los lactantes  $\leq 21$  días de vida, para este análisis se consideraron los lactantes  $\leq 21$  días de vida como de alto riesgo para las tres aproximaciones.

Además, un paciente debía de cumplir los siguientes criterios para ser clasificado como de bajo riesgo en cada caso:

- Criterios de Rochester: ausencia de leucocituria en la tira de orina y un recuento leucocitario de 5.000-15.000/ mL.
- Lab-score: puntuación <3. Este score tiene en cuenta el resultado de la tira de orina, el valor de la PCT y el de la PCR (ver tabla 35 incluida en el estudio previo).
- Step-by-step (Figura 10): ausencia de leucocituria en la tira de orina, PCT <0,5 ng/mL, PCR  $\leq 20$  mg/L y recuento absoluto de neutrófilos  $\leq 10.000$ /mL.

Se calculó la prevalencia de infección bacteriana y de IBI en aquellos lactantes clasificados como de bajo riesgo por cada una de las aproximaciones y las prevalencias obtenidas en cada uno de los grupos de riesgo en que clasifica el Step-by-step.

Figura 10: aproximación secuencial Step-by-step



### Resultados principales de interés para la tesis

De los 1.531 lactantes atendidos durante el periodo de estudio, se excluyeron para este análisis 408 (26,6%) por no haberseles realizado alguna de las siguientes pruebas: hemocultivo (145), urocultivo (124), tira de orina (7) o alguno de los tres parámetros analíticos estudiados (132). De los 1.123 lactantes incluidos, 994 (88,5%) fueron clasificados como con buen estado general y 994 (84,1%) tenían una edad de  $\leq 21$  días.

Se diagnosticaron de alguna infección bacteriana 252 pacientes (22,4%): 48 IBIs (4,2%: 17 ITUs con bacteriemia, 15 BOs, 9 sepsis y 7 meningitis bacterianas) y 204 IBNIs (18,1%: 202 ITUs y 2 gastroenteritis bacterianas).

Se clasificaron como de bajo riesgo los siguientes pacientes:

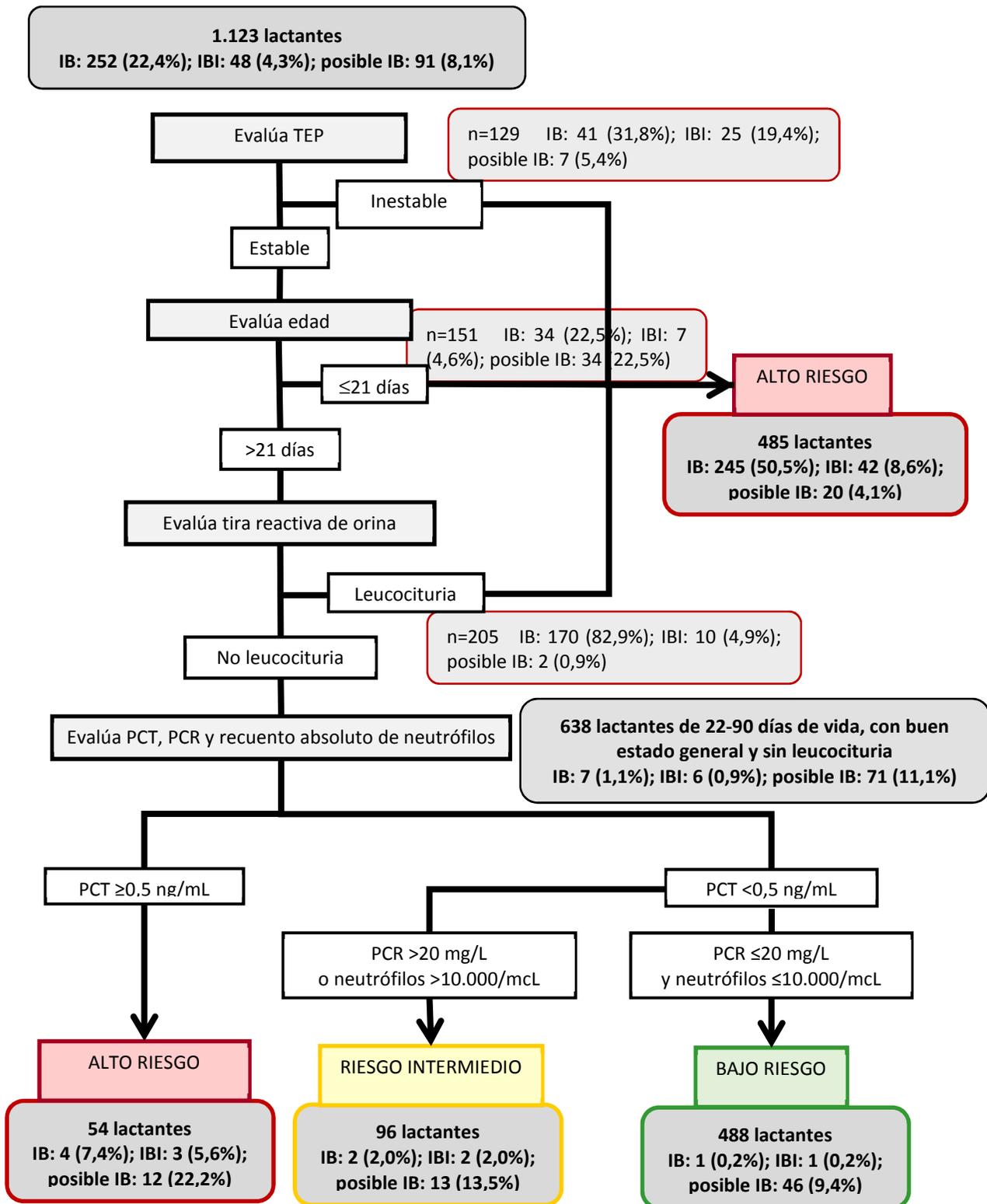
- Criterios de Rochester: 458 (40,7%)
- Lab-score: 693 (61,7%)
- Step-by-step: 488 (43,4%)

La tabla 39 muestra la prevalencia globalmente de infección bacteriana y específicamente de IBI, así como la de posibles infecciones bacterianas en pacientes clasificados como de bajo riesgo por cada una de las aproximaciones. Los diferentes grupos de riesgo en que clasifica a los pacientes el Step-by-step se relacionaron con diferentes prevalencias de infección bacteriana global y de IBI (tabla 38 y figura 11).

Tabla 39: prevalencia de infección bacteriana global y de infección bacteriana invasiva en pacientes clasificados como de bajo riesgo por cada una de las aproximaciones estudiadas

	Infección bacteriana	Infección bacteriana invasiva	Posible infección bacteriana
Criterios de Rochester	5 1,1% (0,1-2%)	5 1,1% (0,1-2%)	48 10,5% (7,6-13,2%)
Lab-score	70 10,1% (7,8-12,3%)	5 0,7% (0,1-1,3%)	61 8,8% (6,6-10,9%)
Step-by-step	1 0,2% (0-1,5%)	1 0,2% (0-1,5%)	46 9,4% (6,8-12,1%)

Figura 11: prevalencia de infección bacteriana (IB), infección bacteriana invasiva (IBI) y posible infección bacteriana para cada grupo de riesgo del Step-by-step



Utilizando el Step-by-step, el estado general, la edad y la tira de orina identificaron el 87,5% de las IBIs. De los 48 pacientes con IBI, uno fue clasificado como de bajo riesgo, frente a 5 utilizando el Lab-score y los criterios de Rochester (tabla 40). Todos ellos fueron bacteriemias ocultas

Tabla 40: edad, sexo, tiempo de evolución de la fiebre y bacteria identificada en los pacientes clasificados como de bajo riesgo por cada aproximación.

Sexo y edad	Tiempo de evolución de la fiebre	Bacteria causante	Aproximaciones que lo clasificaron como de bajo riesgo
Mujer, 79 días	6 horas	<i>E. faecalis</i>	Rochester, Lab-score, Step-by-step
Varón, 32 días	8 horas	<i>S. aureus</i>	Rochester, Lab-score
Mujer, 70 días	15 horas	<i>E. faecalis</i>	Rochester, Lab-score
Mujer, 58 días	1 hora	<i>S. agalactiae</i>	Rochester, Lab-score
Mujer, 79 días	6 horas	<i>E. faecalis</i>	Rochester, Lab-score
Mujer, 67 días	12 horas	<i>N. meningitidis</i>	Rochester
Mujer, 72 días	3 horas	<i>S. pneumoniae</i>	Lab-score

### Conclusiones principales del estudio

Una aproximación secuencial basada en factores clínicos y analíticos, incluida la PCT identifica mejor que otros criterios publicados a aquellos pacientes de bajo riesgo susceptibles de manejo ambulatorio. Estos hallazgos deberán ser validados en estudios prospectivos multicéntricos.

### Limitaciones

- Un estudio prospectivo hubiese permitido una mejor recogida de datos. Así, por ejemplo, una cuarta parte de los pacientes atendidos tuvieron que ser excluidos por no disponer de alguno de los parámetros evaluados por las aproximaciones diagnósticas estudiadas.
- Como se indica en la mayoría de los estudios incluidos en esta tesis, es esencial una adecuada valoración del estado general de estos pacientes,

al ser el factor que más se relaciona con un mayor riesgo de presentar una IBI, por lo que nuestros resultados pueden no ser extrapolable a aquellos centros en que no se realice una evaluación estructurada del mismo o se lleve a cabo por personal menos experimentado.

- al igual que en el estudio original, las muestras para urocultivo se recogieron por método estéril (principalmente por sondaje uretral) en los siete centros españoles, pero por bolsa perineal (considerándose positivo si crecía  $>100.000$  UCFC/mcL de la misma bacteria en dos muestras consecutivas) en los dos centros italianos, suponiendo estos últimos casi el 20% de los pacientes incluidos. Aunque la mayor tasa de ITU en los dos centros italianos sugiere un sobrediagnóstico de esta entidad en dichos hospitales, este sesgo no afecta a los resultados obtenidos en relación al rendimiento de cada aproximación para la identificación de IBIs.

## **Validation of the "Step-by-Step" Approach in the Management of Young Febrile Infants**

Gomez B, Mintegi S, Bressan S, Da Dalt L, Gervais A, Lacroix L;  
European Group for Validation of the Step-by-Step Approach.

*Pediatrics*. 2016 Aug;138(2). pii: e20154381. doi: 10.1542/peds.2015-4381.

- Factor de impacto (2016): 5,705
  - Cuartil 1 (Pediatrics)
- 

### **Objetivo del estudio**

Validar prospectivamente el Step-by-step y comparar su rendimiento con el de los criterios de Rochester y el lab-score.

### **Materiales y método**

Estudio prospectivo multicéntrico en el que participaron 11 SUPs europeos: 8 españoles, 2 italianos y 1 suizo. Se incluyeron los lactantes  $\leq 90$  días con FSF atendidos entre septiembre 2012 y agosto 2014. En todos ellos se recogió una muestra de orina por método estéril (sondaje uretral o punción suprapúbica) para tira de orina y urocultivo y muestras sanguíneas para hemocultivo, PCT, PCR y recuento leucocitario. La realización de otras pruebas se hizo de forma individualizada a criterio del pediatra responsable.

Se solicitó consentimiento informado a los padres o tutores de cada paciente. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del País Vasco y, en los casos en que fue necesario, por el Comité Ético correspondiente a cada uno de los otros centros participantes.

Criterios de exclusión:

- Pacientes en los que se objetivó un foco evidente de la fiebre tras la realización de la historia clínica y la exploración inicial.
- Pacientes afebriles en Urgencias y en los que la temperatura no había sido termometrada en domicilio, refiriendo únicamente sensación subjetiva de fiebre a la palpación.
- No disponer de alguna de las pruebas anteriormente indicadas: tira de orina, urocultivo por método estéril, hemocultivo, PCT, PCR o recuento leucocitario.
- Negativa de los padres o tutores a participar en el estudio.

La información recogida incluyó datos epidemiológicos (edad, sexo, horas de evolución de la fiebre y temperatura máxima, estado general a la llegada a Urgencias), resultados de pruebas realizadas, diagnóstico, tratamientos administrados, destino del paciente (alta a domicilio o ingreso hospitalario) y evolución posterior, obtenida a través de una llamada telefónica en el mes siguiente de la visita en aquellos pacientes manejados ambulatoriamente y por revisión del informe de alta en aquellos que habían sido ingresados. En el caso de que tras tres llamadas telefónicas no se logrará contactar con la familia, se revisaron los registros electrónicos del Servicio de Urgencias participante y del sistema sanitario regional para confirmar que no se hubieran producido visitas posteriores en que el paciente hubiese recibido otro diagnóstico diferente.

Las definiciones de IBI y de IBNI son las comunes al resto de estudios de esta tesis. Se definió ITU como el crecimiento de con leucocituria asociada.

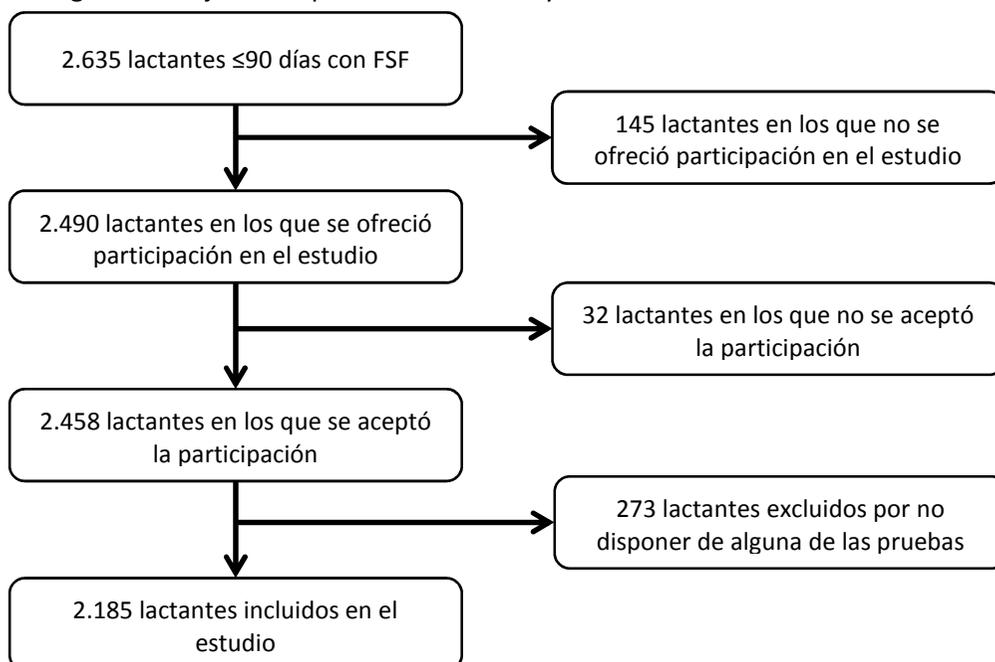
Posible infección bacteriana: crecimiento en el urocultivo de  $\geq 10.000$  UFC/mcL de una bacteria patógena sin leucocituria asociada (posible ITU), neumonía sin bacteriemia asociada y otitis media aguda sin bacteriemia asociada.

Tras la recogida de datos, se aplicó a cada paciente el Step-by-step, los criterios de Rochester y el Lab-score, comparando el rendimiento de cada aproximación. Se calculó el RR para presentar una IBI o una IBNI para cada uno de los grupos de riesgo definidos por el Step-by-step. Para comparar el rendimiento de las tres aproximaciones, se calculó la prevalencia de IBI e IBNI en pacientes clasificados como de bajo riesgo por cada una de ellas. Se calculó también la sensibilidad, especificidad, VP positivo y negativo y LR positivo y negativo de los criterios de bajo riesgo, así como el número de IBIs no identificadas por cada aproximación.

### Resultados principales de interés para la tesis

Durante el periodo de estudio, se atendieron 966.413 pacientes en los 11 centros participantes, incluyendo 2.635 lactantes  $\leq 90$  días con FSF (0,27%). De ellos, se incluyeron en el estudio 2.185 lactantes (82,9%) [Figura 12].

Figura 12: flujo de los pacientes incluidos y excluidos



De los 2.185 lactantes incluidos en el estudio, un 85,9% eran previamente sanos y un 87,7% fueron clasificados como con buen estado general. Se realizó punción lumbar al 27,4% e ingresó un 58,5%. La tabla 41 presenta las 504 infecciones bacterianas diagnosticadas (prevalencia 23.1%), que incluyeron 87 IBIs (3.9%).

Tabla 41: infecciones bacterianas diagnosticadas en la población de estudio.

<b>IBIs</b>	<b>87 (3,9%)</b>
<b>Sepsis bacterianas</b>	26
<b>ITUs con bacteriemia</b>	25
<b>Bacteriemias ocultas</b>	24
<b>Meningitis bacterianas</b>	10
<b>Síndrome celulitis-adenitis con bacteriemia*</b>	1
<b>Artritis séptica*</b>	1
<b>IBNIs</b>	<b>417 (19,1%)</b>
<b>ITUs</b>	409
<b>Gastroenteritis bacterianas*</b>	5
<b>Síndrome celulitis-adenitis con cultivos negativos*</b>	1
<b>Onfalitis con cultivos negativos*</b>	1
<b>Miositis con cultivos negativo*</b>	1
<b>IBNIs</b>	<b>98 (4,5%)</b>
<b>Posibles ITUs (urocultivo positivo sin leucocituria)</b>	88
<b>Neumonía con cultivos negativos*</b>	7
<b>Otitis media aguda con cultivos negativos*</b>	3

*IBI: infección bacteriana invasiva; IBNI: infección bacteriana no invasiva; ITU: infección del tracto urinario*

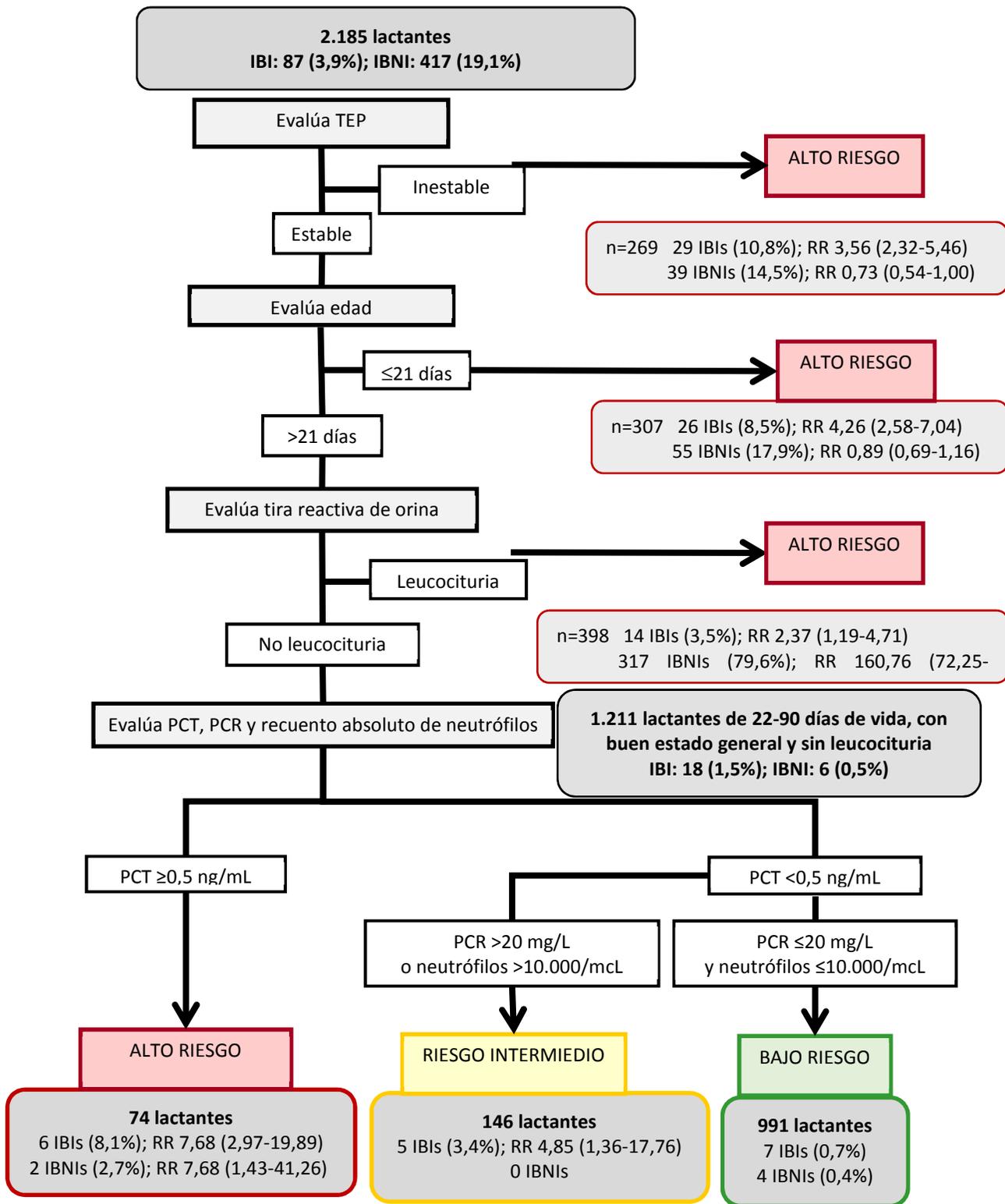
*\*En estos pacientes no se identificó foco infeccioso en la valoración inicial, apareciendo el mismo durante su estancia en la Unidad de Observación o tras el ingreso hospitalario.*

La figura 13 presenta la prevalencia de IBI e IBNI en cada grupo de riesgo del Step-by-step. La primera parte del algoritmo, que incluye la evaluación del estado general, la edad y el resultado de la tira de orina, identificó el 79,3% de las IBIs (incluyendo 22 de las 26 sepsis y 9 de las 10 meningitis bacterianas) y el 98,5% de las IBNIs. Tras incluir la valoración de la PCT, la PCR y el recuento absoluto de neutrófilos, el Step-by-step identificó un

subgrupo de 991 pacientes de bajo riesgo (45,3% de la muestra) en los que la prevalencia de IBI fue del 0,7%.

Nueve pacientes fueron diagnosticados de sepsis clínica sin confirmación microbiológica y otros dos, de sepsis de origen viral. Todos ellos fueron identificados por los criterios del estado general o la edad.

Figura 13: prevalencia de infección bacteriana invasiva (IBI) y no invasiva (IBNI) en cada grupo de riesgo del Step-by-step y riesgo relativo asociado a cada factor



La prevalencia de IBIs en pacientes clasificados como de bajo riesgo fue superior al aplicar los criterios de Rochester y el Lab-score que con el Step-by-step (Tabla 41). También lo fue la prevalencia de IBNis, aunque en este caso las diferencias solo fueron estadísticamente significativas al comparar el Step-by-step con el Lab-score. La prevalencia de posibles infecciones bacterianas en pacientes de bajo riesgo fue similar con las tres aproximaciones diagnósticas. El número de pacientes en que aplicar el Step-by-step en lugar de los criterios de Rochester o el Lab-score para evitar no diagnosticar una IBI fue de 102 y 81 lactantes, respectivamente. La tabla 43 resume el rendimiento diagnóstico de cada una de las tres aproximaciones para identificar IBIs. El step-by-step fue el que menor LR negativo presentó (0.17).

Tabla 42: prevalencia de infección bacteriana en pacientes clasificados como de bajo riesgo por cada uno de los criterios estudiados.

	Pacientes clasificados como de bajo riesgo	Infección bacteriana invasiva	Infección bacteriana no invasiva	Posible infección bacteriana
Criterios de Rochester	949 (43,4%)	16 1,6% (0,9-2,5%)	4 0,4% (0-0,8%)	54 5,6% (4,2-7,2%)
Lab-score	1.798 (82,2%)	35 1,9% (1,3-2,6%)	160 8,8% (7,6-10,2%)	91 5,0% (4,0-6,1%)
Step-by-step	991 (45,3%)	7 0,7% (0,2-1,2%)	4 0,4% (0-0,8%)	51 5,1% (3,8-6,5%)

Tabla 43: rendimiento de cada una de las tres aproximaciones para identificar infecciones bacterianas invasivas

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR+	LR-
Criterios de Rochester	81,6% (72,2-88,4%)	44,5% (42,4-46,6%)	5,7% (4,3-7,2%)	98,3% (97,3-99,0%)	1,47 (1,32-1,64)	0,41 (0,26-0,65)
Lab-score	59,8% (49,3-69,4%)	84,0% (82,4-85,5%)	13,4% (10,4-17,2%)	98,1% (97,3-98,6%)	3,74 (3,07-4,56)	0,48 (0,37-0,62)
Step-by-step	92,0% (84,3-96,0%)	46,9% (44,8-49,0%)	6,7% (5,4-8,3%)	99,3% (98,5-99,7%)	1,73 (1,61-1,85)	0,17 (0,08-0,35)

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR: cociente de probabilidades

De los 7 pacientes con IBI no identificados por el Step-by-step, cuatro fueron atendidos en su cuarta semana de vida y seis (incluyendo esos cuatro neonatos), consultaron por fiebre de menos de 1 hora de evolución (en tres el motivo de consulta no fue la fiebre y esta fue detectada por primera vez a su llegada a Urgencias). Seis de los siete pacientes fueron diagnosticados de BO (3 *S. agalactiae*, 2 *E. faecalis* y 1 *M. catarrhalis*). El séptimo fue un neonato de 22 días de vida en el que la fiebre fue objetivada inicialmente a su llegada al SUP y que presentó un empeoramiento clínico tras el ingreso, cumpliendo criterios de sepsis y aislándose un *S. agalactiae* en el hemocultivo.

Para comparar específicamente el rendimiento de los parámetros analíticos recomendados por cada uno de los tres conjuntos de criterios de riesgo estudiados, se realizó un análisis secundario de los 1.247 pacientes previamente sanos, con buen estado general y mayores de 28 días de vida. El Step-by-step se mantuvo como el mejor de los tres para identificar lactantes de bajo riesgo de presentar una IBI (tabla 44).

Tabla 44: rendimiento de las pruebas complementarias recomendadas por cada una de las tres aproximaciones para identificar infecciones bacterianas invasivas entre los 1,247 lactantes previamente sanos y con buen estado general mayores de 28 días

	Pacientes clasificados como de bajo riesgo	Infección bacteriana invasiva	Infección bacteriana no invasiva	Posible infección bacteriana
<b>Criterios de Rochester:</b> - No leucocituria - Recuento leucocitario 5.000-15.000/mcL	699 (56,0%)	5 0,7% (0,1-1,3%)	4 0,5% (0-1,1%)	43 6,1% (4,4-7,9%)
<b>Lab-score:</b> - Combinación de tira de orina, PCT y PCR	1.069 (85,7%)	11 1,0% (0,4-1,6%)	120 10,1% (8,4-12,0%)	55 5,1% (3,8-6,5%)
<b>Step-by-step</b> - No leucocituria - PCT <0,5 ng/mL - PCR ≤20 mg/L - Recuento absolute de neutrófilos ≤10.000/mcL	786 (63,0%)	2 0,2% (0-0,6%)	2 0,2% (0-0,6%)	41 5,2% (3,7-6,8%)

### Conclusiones principales del estudio

Este estudio valida al Step-by-step como una herramienta útil para el manejo de lactantes menores de 3 meses de edad con FSF en los Servicios de Urgencias, confirmando que presenta un rendimiento superior para identificar lactantes de bajo riesgo de IBI que el de los criterios de Rochester o el Lab-score.

### **Limitaciones**

- Aunque los criterios de Rochester incluyen la presencia de un recuento de cayados  $<1,500/\text{mCL}$ , este parámetro no estaba disponible en la mayoría de los centros participantes, por lo que no pudo ser incluido en el análisis. Su inclusión podría haber modificado el rendimiento de estos criterios.
- No hemos comparado el Step-by-Step con otros criterios clásicos como los de Philadelphia o los de Boston. En una encuesta realizada por la Academia Americana de Pediatría y publicada en 2010 (46), solo el 62% de los participantes refirió utilizar alguna guía clínica publicada en el manejo de estos pacientes. Entre ellos, el 20% citó los criterios de Philadelphia, el 15% los de Rochester y el 13% los de Boston. Al no parecer que predominara el uso de ninguno de ellos en Estados Unidos y no utilizarse frecuentemente ninguno de ellos en Europa, decidimos escoger los de Rochester por ser los únicos que no incluyen la realización de punción lumbar sistemática, práctica no recomendada ya en la actualidad.

## **Outpatient management of selected young febrile infants without antibiotics**

Mintegi S, Gomez B, Martinez-Virumbrales L, Morientes O, Benito J.

*Arch Dis Child.* 2017 Mar;102(3):244-249. doi: 10.1136/archdischild-2016-310600

- Factor de impacto (2015): 3,258
  - Cuartil 1 (Pediatrics)
- 

### **Objetivo del estudio**

Analizar el manejo ambulatorio sin realización de punción lumbar ni administración de tratamiento antibiótico de pacientes menores de 90 días de vida con FSF y criterios de bajo riesgo.

### **Materiales y método**

Análisis secundario de un estudio observacional prospectivo que incluye a todos los lactantes  $\leq 90$  días atendidos en el SUP del H.U. Cruces con FSF (*descrito en las páginas 17-20*). Para este estudio, se incluyeron los lactantes atendidos durante 7 años (septiembre 2007 – agosto 2014). Aunque el registro prospectivo en que está basado este estudio se inició en septiembre 2003, para este análisis se seleccionaron los pacientes atendidos desde 2007 por ser este el año en que se introdujo la PCT en nuestro protocolo de manejo de lactante febril. Se excluyeron del análisis aquellos pacientes en que no se recogió hemocultivo, no se realizó tira de orina o no se dispuso del resultado de alguno de los tres parámetros analíticos incluidos en el Step-by-Step (PCT, PCR o recuento absoluto de neutrófilos).

Para ser considerado lactante de bajo riesgo, el paciente debía cumplir todos los criterios establecidos por el Step-by-step:

- Buen estado general, definido en nuestro SUP por la presencia de un TEP normal
- Edad >21 días de vida
- Ausencia de leucocituria en la tira de orina
- PCT < 0,5 ng/mL
- PCR ≤ 20 mg/L
- Recuento absoluto de neutrófilos ≤ 10.000/mcL

En estos pacientes de bajo riesgo, nuestro protocolo aconseja la estancia en la Unidad de Observación por un periodo no superior a 24 horas, sin realización de punción lumbar ni inicio de tratamiento antibiótico empírico. Si el paciente se mantiene estable, con adecuada ingesta, se asegura un adecuado seguimiento por su pediatra de atención primaria y los padres están conformes, son dados de alta posteriormente a domicilio.

Se definió la ITU como el crecimiento de >10.000 UFC/mcL de una única bacteria en orina recogida por método estéril, asociando leucocituria.

Se analizó la proporción de pacientes manejados ambulatoriamente:

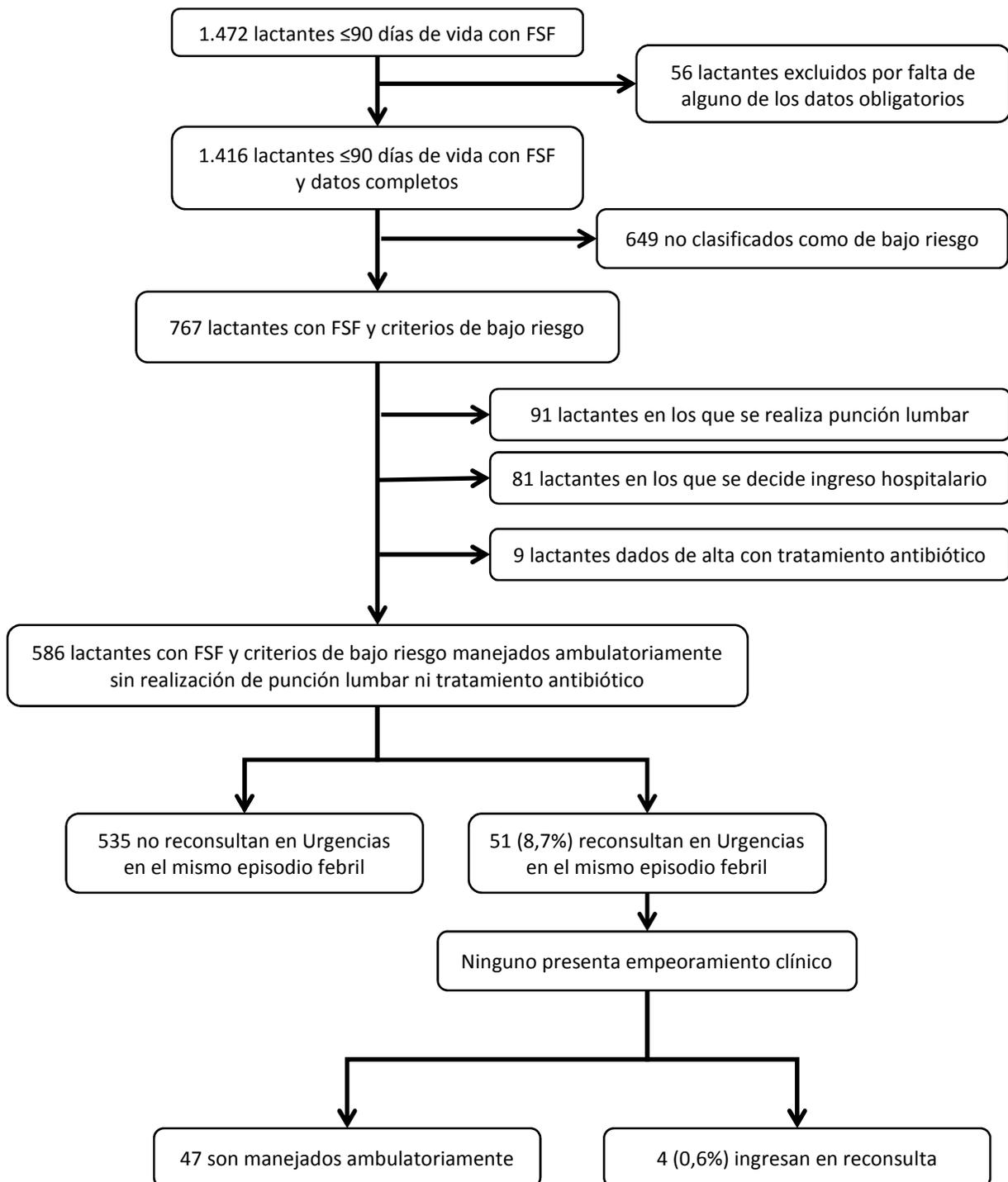
- que consultan con posterioridad con un empeoramiento clínico
- diagnosticados de una infección bacteriana

### **Resultados principales de interés para la tesis**

Durante el periodo de estudio, se atendieron 1.472 lactantes ≤ 90 días de vida con FSF, realizándose hemocultivo, tira de orina, PCT, PCR y recuento absoluto de neutrófilos en 1.416 (96,2%). De ellos, 767 lactantes (54,1%; IC 95% 51,5-56,7%) fueron clasificados como de bajo riesgo. La figura 14

muestra el flujo de estos pacientes: en 91 se realizó punción lumbar, mayoritariamente por persistencia de fiebre elevada durante su estancia en la Unidad de Observación o por presentar irritabilidad, y otros 81 fueron ingresados, principalmente por persistencia de fiebre elevada o por escasa ingesta. Finalmente, 586 lactantes de bajo riesgo fueron manejados ambulatoriamente sin realización de punción lumbar ni administración de antibiótico (76,4% de los que cumplían criterios de bajo riesgo). La estancia en la Unidad de Observación fue de menos de 6 horas en el 29,7%, de 6-12 horas en el 22,5% y de >12 horas en el 45,5%. De ellos, 51 (8,7%) realizaron una visita posterior a nuestro Servicio (sin diferencias en función de las horas de estancia que permanecieron en la Unidad de Observación). Ninguno de ellos reconsultó por empeoramiento clínico ni fue diagnosticado de una infección bacteriana, siendo dados de alta nuevamente 47 e ingresando 4.

Figura 14: flujo de los pacientes atendidos durante el periodo de estudio



Un paciente de bajo riesgo presentó una IBI (0,1%): una niña de 31 días de vida con una bacteriemia oculta por *S. aureus* que consultó por escasa ingesta y en la que la fiebre fue detectada por primera vez a su llegada al SUP. Fue dada de alta y contactada telefónicamente tras la llegada del resultado del hemocultivo. Se encontraba estable y afebril, el hemocultivo y la punción lumbar realizadas en la nueva valoración fueron negativos e ingresó en el hospital con cloxacilina intravenosa, con buena evolución. Un segundo paciente de bajo riesgo presentó una IBNI (0,1%): un niño de 48 días de vida que consultó por fiebre de 12 horas de evolución y que comenzó a presentar deposiciones diarreicas durante su estancia en la Unidad de Observación, recogiendo un coprocultivo en el que creció una *Salmonella* del grupo C. Cuando se contactó telefónicamente con la familia, se encontraba afebril y con adecuada ingesta, realizando el seguimiento su pediatra de atención primaria. Veintinueve pacientes de bajo riesgo presentaron un urocultivo positivo sin leucocituria asociada (posible ITU). Todos los pacientes de bajo riesgo evolucionaron bien. En el seguimiento telefónico, en torno al 10% refirieron no haber acudido a su pediatra para control posterior.

### **Conclusiones principales del estudio**

El manejo ambulatorio sin realización de punción lumbar ni tratamiento antibiótico de pacientes  $\leq 90$  días de vida con FSF y criterios de bajo riesgo de acuerdo al Step-by-step es seguro y permite evitar el ingreso hospitalario de un porcentaje significativo de pacientes, siempre que se asegure el seguimiento posterior del paciente por su pediatra de atención primaria.

### **Limitaciones**

- Como se señala en otros estudios, nuestros resultados pueden no ser extrapolable a aquellos centros en que no se realice una evaluación estructurada del estado general, en nuestro SUP mediante la valoración del TEP, o se lleve a cabo por personal menos experimentado.
- Casi el 70% de los lactantes de bajo riesgo permanecieron en observación durante >6 horas, por lo que nuestras conclusiones pueden no ser útiles en centros que no dispongan de Unidad de Observación.

## Discusión

---

Debido a los cambios epidemiológicos ya descritos en capítulos anteriores y a la aparición de biomarcadores que han demostrado ser más útiles que el recuento leucocitario para identificar infecciones bacterianas en este grupo de edad, en las últimas décadas se han intentado desarrollar nuevos protocolos de manejo de estos pacientes. El objetivo es mejorar la identificación de aquellos que presenten una IBI y especialmente de aquellos de bajo riesgo que puedan ser manejados ambulatoriamente de manera segura.

De entre estas nuevas aproximaciones, la primera que obtuvo un mayor interés fue el Lab-score. Este score fue publicado por primera vez en 2008 (117) y validado en una población diferente en 2010 (118). En ambos estudios se incluyeron lactantes con un amplio rango de edad, de entre 7 días y 36 meses. Los autores obtuvieron una sensibilidad para identificar infección bacteriana del 95% y el 86% respectivamente. Cuando analizaron los resultados por grupos de edad en el segundo estudio, vieron que dicha sensibilidad disminuía según lo hacía la edad de los pacientes, de forma que pasaba de un 97% en lactantes >12 meses a un 79% en lactantes menores de esta edad, aumentando inversamente la especificidad (77% en mayores de 12 meses, 85% en lactantes de 3-12 meses de edad y 90% en menores de 3 meses). Otro aspecto a señalar fue el hecho de que en el primer estudio el Lab-score no obtuvo un mejor rendimiento que la PCT aislada para identificar infecciones bacterianas, aunque sí en el estudio de validación. El bajo número de IBIs incluidas en ambos estudios y el no analizar el rendimiento de esta nueva herramienta para el diagnóstico específicamente de estas entidades limitaba además las conclusiones obtenidas.

Desde entonces, se han publicados otros estudios que analizaban la utilidad de este Score en otras poblaciones. En uno de ellos, en el que participaron

los autores del Lab-score, concluyeron que este aumentaba muy escasamente el rendimiento obtenido de forma independiente por la PCT o la PCR aisladamente y que además era mucho más útil para identificar pacientes de alto riesgo que para descartar la presencia de una infección bacteriana, obteniendo una sensibilidad de solo el 60% (149). Nuevamente, se analizaba el rendimiento para identificar de forma global cualquier tipo de infección bacteriana e incluía pacientes con un rango de edad muy amplio, en este caso hasta los 16 años. Ambas conclusiones se obtuvieron nuevamente en otros estudios publicados ya por investigadores diferentes y centrándose en grupos de edad más reducidos (150, 151).

El estudio H incluido en este capítulo amplía esta información analizando por separado el rendimiento de esta herramienta para identificar IBIs y centrándose exclusivamente en los lactantes  $\leq 90$  días de vida. Confirma que se trata de un Score específico, pero poco sensible, presentando el riesgo de no diagnosticar hasta un 30% de las IBIs, y que su utilidad no es superior a la de la PCT de manera aislada.

El Step-by-step coincide con el Lab-score en la utilización de la PCT y la PCR y la exclusión del recuento leucocitario en el manejo de los lactantes febriles de esta edad, aunque mantiene todavía el recuento absoluto de neutrófilos en la toma de decisiones. Difiere sin embargo en el uso de un único punto de corte para cada uno de los parámetros analíticos utilizados, en la toma en consideración del estado general (no incluido en el Lab-score) y en clasificar a los lactantes  $\leq 21$  días de vida como de alto riesgo independientemente de los resultados de las pruebas complementarias, mientras que el Lab-score solo excluye a los menores de 7 días, clasificando a los de 8-21 días de vida de bajo riesgo si presentan una puntuación  $< 3$  de acuerdo al valor de la PCT y la PCR y el resultado de la tira de orina. El Step-by-step utiliza también una valoración secuencial de los diferentes factores clínico-analíticos muy útil

desde un punto de vista práctico y conceptual para comprender la importancia relativa que cada uno de ellos tiene.

Nuestros dos estudios muestran que el porcentaje de pacientes que serían clasificados como de bajo riesgo con el Step-by-step sería similar al obtenido si se aplicarían los criterios de Rochester, pero obteniendo una sensibilidad superior para descartar la presencia de IBI (97.9% en el primer estudio y 92% en el segundo frente al 89.6% y 81.6% obtenido por los criterios de Rochester. El lab-score clasificaría a un porcentaje mucho mayor como pacientes de bajo riesgo (61% y 82% en cada uno de los dos estudios frente al 43% y 45% que obtendría el Step-by-step) pero a expensas de perder sensibilidad de una manera muy significativa, que cae del 89.6% en el primer estudio al 59% en el segundo. En contraposición, el Lab-score fue la aproximación que más alta especificidad obtuvo (64% en el estudio original y 84% en el de validación), confirmando que se trata de una buena herramienta para identificar pacientes de alto riesgo, pero no de bajo riesgo y por lo tanto que no permitiría un manejo ambulatorio seguro.

Ninguna herramienta diagnóstica utilizada en cualquier situación clínica es 100% segura y las usadas en el manejo de los lactantes febriles no son una excepción. El Step-by-step no identifica todas las IBIs, pero es la que proporciona una menor prevalencia en lactantes de bajo riesgo, con un VP negativo superior al 99% y por tanto la más adecuada para poder manejar estos pacientes ambulatoriamente y sin tratamiento antibiótico, minimizando al máximo el riesgo de no diagnosticar una IBI. Esta hipótesis la confirma el último de los estudios incluidos en esta tesis. En él, se analizó la evolución de aquellos pacientes clasificados como de bajo riesgo y manejados ambulatoriamente. De los 767 con criterios de bajo riesgo (54% del total de pacientes analizados), en 676 no se realizó punción lumbar y de ellos, 586 (86,6%) fueron manejados ambulatoriamente sin tratamiento

antibiótico tras un periodo de observación inferior a 24 horas en el SUP. Uno de ellos fue diagnosticado de una IBI, estando afebril y con buen estado general en la revaloración tras la llegada del resultado del hemocultivo y otros 4 fueron ingresados en una visita posterior por fiebre persistente sin ser diagnosticados de una infección bacteriana. Debemos señalar que un 10% de los familiares indicaron en la entrevista telefónica que no habían sido valorados por su pediatra de atención primaria tras el alta desde el SUP, siendo este un aspecto en el que se debe incidir para asegurar un adecuado seguimiento en aquellos pacientes que no ingresen en el hospital, aunque parte de ellos indicaron que la no visita se había debido a que la fiebre había remitido tras el alta.

Existen diferentes aspectos en el Step-by-step susceptibles de reevaluación para intentar optimizar su rendimiento:

- como hemos hecho hincapié en repetidas ocasiones en esta tesis, es fundamental que el estado general sea evaluado por una persona experimentada y de una forma lo más estructurada posible, ya que la alteración del mismo es el factor que se relaciona con un mayor riesgo de presentar una IBI. La sensibilidad y especificidad del Step-by-step se ha analizado en los diferentes estudios siempre utilizando la valoración del TEP por parte de un pediatra. En aquellos centros en que los pacientes fueran atendidos por personal menos habituado a la atención de pacientes pediátricos, y especialmente de lactantes tan pequeños, el rendimiento de este algoritmo pudiera ser inferior, al perderse el valor de este primer paso.
- En nuestro estudio de validación, cuatro de las siete IBIs no identificadas por el Step-by-step se dieron en lactantes de 22-28 días de vida. Aunque este hallazgo no se dio en el estudio original y en esta tesis ya se han presentado los datos que apoyan el punto de corte de 21 días como el

óptimo para seleccionar un subgrupo de pacientes de alto riesgo únicamente por la edad, se debe ser cauto a la hora de evaluar lactantes en esta cuarta semana de vida en los que es aún más importante una observación estrecha en las horas siguientes.

- En seis de los siete pacientes con IBI clasificados como de bajo riesgo en el estudio de validación, la evolución de la fiebre fue inferior a una hora (en tres de ellos fue detectada por primera vez a su llegada al SUP). En estos pacientes con tiempos de evolución de la fiebre tan recortados, el rendimiento de los biomarcadores es mucho menos útil y un TEP normal a su llegada no asegura tanto la ausencia de una infección bacteriana, por lo que su valoración debe ser más conservadora.
- Aunque se ha demostrado que la PCT y la PCR tienen un mayor rendimiento que el recuento leucocitario para discriminar la presencia o ausencia de una infección bacteriana, el Step-by-step mantiene el recuento absoluto de neutrófilos entre las pruebas complementarias a valorar. Estudios posteriores podrán confirmar si este parámetro aporta valor adicional al que ya proporcionan los otros dos biomarcadores o podrá en un futuro ser también relegado del manejo de estos pacientes.



# SECCIÓN 6

## REFLEXIONES FINALES

---



*Capítulo 10:*

*Resumen de la tesis*



## **Epidemiología actual de las infecciones bacterianas invasivas en menores de 90 días de vida**

En las últimas décadas, se ha producido un cambio en la epidemiología de las IBIs diagnosticadas en lactantes menores de 3 meses. La implantación de guías clínicas para la prevención de infecciones neonatales por *S. agalactiae* ha supuesto una reducción en su incidencia, especialmente en la de las infecciones precoces por esta bacteria. Esto ha hecho que en la actualidad la *E. coli* se haya convertido en la primera causa de bacteriemia en este grupo de edad, a expensas sobre todo de ser la principal causante de las ITUs bacteriémicas. El *S. agalactiae* se mantiene, sin embargo, como primera causa de bacteriemia oculta y sepsis en este grupo de edad. Entre ambas, supusieron el 75-80% de las bacteriemias identificadas en los **estudios K y R**, presentados en el capítulo 4. La *L. monocytogenes*, otra de las bacterias clásicamente incluida entre las bacterias más frecuentemente implicadas en las IBIs a estas edades, es en la actualidad una causa excepcional, lo que ha hecho que muchos autores recomienden la asociación de ampicilina a la pauta antibiótica empírica únicamente en neonatos con meningitis. En el **estudio R**, solo 2 de las 107 IBIs identificadas fueron producidas por esta bacteria.

En el caso concreto de las meningitis, el *S. agalactiae* sí se mantiene en la mayoría de las series como la primera bacteria en frecuencia. Cobran cierta relevancia además bacterias menos habituales en este grupo de edad, como el *S. pneumoniae*. Las meningitis neumocócicas se han descrito como aquellas que se relaciona con una mayor morbimortalidad en lactantes pequeños. Tanto la mortalidad como la frecuencia de secuelas identificadas en lactantes diagnosticados de meningitis bacteriana en nuestros dos estudios multicéntricos fueron muy bajas (0,1 y 0,2%, respectivamente), lo que no permitió identificar patógenos susceptibles de peor evolución. Aun

así, cabe señalar que uno de los cuatro pacientes fallecidos y uno de los siete que desarrollaron secuelas presentaron infecciones por virus herpes, siendo esta una infección con una muy baja prevalencia en nuestra muestra (tres casos entre los 4.008 lactantes incluidos en el **estudio R**).

### **Predictores clínicos de infección bacteriana invasiva**

- a) El estado general: la presencia de un estado general alterado es el factor que más se relaciona con un mayor riesgo de presentar una IBI. En el **estudio A**, este dato presentó en el análisis multivariable una OR de 8,01 (IC 95% 2,76-23,05) de presentar una bacteriemia, con una prevalencia de hemocultivo positivo del 12,5% en aquellos pacientes clasificados como sin buen estado general a la llegada al SUP. El **estudio G** mostró también una mayor prevalencia de IBIs en estos pacientes (18,9% frente a 2,1% en aquellos con buen estado general). Así, es esencial que la valoración del estado general de todo paciente sea realizada de la manera más estructurada posible. La escala de Yale, una de las escalas clínicas más conocidas, fue desarrollada en los años 80 del siglo pasado. Estudios recientes muestran sin embargo una muy baja sensibilidad de esta escala para predecir la presencia de IBI en lactantes pequeños e incluso que la valoración subjetiva no estructurada realizada por el pediatra al cargo presentó un mayor VP negativo que la escala Yale. La AAP recomienda la utilización del TEP para realizar esta primera valoración clínica de todo paciente pediátrico atendido en Urgencias. Esta herramienta permite establecer una primera impresión general y clasificar al paciente en diferentes situaciones fisiopatológicas que guíen las actuaciones iniciales. Aunque no se ha publicado específicamente el rendimiento del TEP en el manejo del lactante  $\leq 90$  días de vida con FSF, sí existe evidencia de su utilidad en el proceso de triage para identificar

pacientes con mayor riesgo de ingreso o de realización de pruebas complementarias.

- b) La edad: diferentes autores han tratado de identificar cuál es el mejor punto de corte para seleccionar un subgrupo de pacientes de mayor riesgo de presentar IBI únicamente por la edad. Los criterios clásicos de Boston y Philadelphia consideran a los lactantes  $\leq 28$  días de vida como aquellos de alto riesgo (31, 32), a diferencia de los de Rochester, que no incluyen ningún punto de corte inferior de edad. A partir de estos primeros criterios de riesgo, la mayoría de las guías clínicas desarrolladas en años posteriores mantuvieron el punto de corte de 28 días. Sin embargo, diversos autores han estudiado puntos de corte alternativos, entre ellos los de 15, 21 y 25 días de vida. El **estudio E** identificó la edad de 21 días como aquella por encima de la cual se objetivaba un descenso de la prevalencia de infección bacteriana, aunque sin analizar de forma diferenciadora la prevalencia de IBI. Este fue el punto de corte escogido para el Step-by-step. Los dos estudios que analizan el rendimiento de esta aproximación sí mostraron una mayor prevalencia de IBI también en lactantes  $\leq 21$  días de vida, aunque en el segundo de ellos la mitad de los pacientes clasificados como de bajo riesgo por el Step-by-step y finalmente diagnosticados con una IBI tuvieron entre 22 y 28 días de vida, por lo que la evaluación de los lactantes en esta cuarta semana de vida debe ser más cauta.

En lactantes  $\leq 21$  días de vida se ha demostrado además que los parámetros analíticos habitualmente tenidos en cuenta en el manejo de estos pacientes no son útiles para identificar lactantes de bajo riesgo de IBI, por lo que la normalidad de estos no excluye su presencia ni la necesidad de ingreso con tratamiento antibiótico empírico.

- c) La temperatura: en el manejo del lactante mayor, el grado de temperatura se incluye entre los factores a tener en cuenta a la hora de

considerar la necesidad de realización de pruebas complementarias. No es así en el lactante  $\leq 90$  días de vida, en el que la mayoría de las guías sigue recomendando la búsqueda de la ITU y la BO independientemente de si consultan por fiebre más o menos elevada. Sin embargo, una fiebre más elevada sí parece relacionarse con una mayor prevalencia de IBI (6,1% con temperaturas  $>39,5^{\circ}\text{C}$  y 1,9% si la fiebre es  $\leq 39,5^{\circ}\text{C}$  en el **estudio A**). Aunque algunos autores sugieren que en lactantes fuera del periodo neonatal con fiebre  $<38,6^{\circ}\text{C}$  pudiera ser suficiente con descartar la ITU, estas conclusiones están basadas en un único estudio en el que la prevalencia real de bacteriemia en lactantes con FSF probablemente fuera superior a la referida, debido a las limitaciones discutidas en el capítulo correspondiente. No existe evidencia que asegure que por debajo de cierto grado de temperatura, la prevalencia de IBI es tan baja que sea seguro el no realizar analítica sanguínea en lactantes  $\leq 90$  días con FSF. Por otra parte, la prevalencia de IBI es similar en aquellos pacientes afebriles a su llegada al SUP si la fiebre ha sido termometrada en domicilio. Por todo esto, aunque sí parece existir una cierta relación entre el grado de fiebre y el riesgo de IBI, el manejo de estos pacientes no debe ser modificado en función de este factor.

### **Rendimiento de las pruebas complementarias para identificar infecciones bacterianas**

- a) Tira de orina: La ITU es la infección bacteriana más frecuente en lactantes con FSF y la tira de orina es la prueba más frecuentemente utilizada en nuestro medio para el screening de esta infección. Aunque inicialmente se creía que su rendimiento era inferior en lactantes pequeños, estudios recientes han demostrado que presenta una sensibilidad y especificidad similar al obtenido en lactantes mayores.

Además, la AAP indica en la actualidad que para establecer un diagnóstico de ITU se requiere la presencia de un análisis de orina alterado (piuria/leucocituria y/o bacteriuria/nitritos) y de un urocultivo positivo y concluyen que la presencia de un urocultivo positivo sin piuria asociada en un lactante febril es mucho más probable que se deba a una bacteriuria asintomática y que la causa de la fiebre sea otra. Apoyando esto, los **estudios C y O** muestran que aquellos lactantes con FSF y urocultivo positivo, pero tira de orina normal son diferentes a aquellos con tira de orina patológica y similares a aquellos con urocultivo negativo, en cuanto a respuesta de parámetros analíticos, identificación en el urocultivo de bacterias diferentes a la *E. coli* y, en muchos casos, resolución del cuadro sin tratamiento antibiótico.

En cuanto al método de elección para la realización de este análisis inicial de la orina, parece que la valoración visual de la tira reactiva de orina tiene el mismo rendimiento que la realizada por lectores automatizados. Igualmente, no existen claras diferencias entre el valor de la determinación de la leucocituria y nitrituria mediante la tira reactiva de orina y la valoración de la piuria y bacteriuria mediante examen microscópico para predecir el crecimiento de bacterias en el urocultivo, por lo que parece adecuado el uso de la primera al ser una técnica más rápida, barata y que no precisa de la intervención del personal del laboratorio de Microbiología. El rendimiento tanto de la tira reactiva como del examen microscópico se incrementa con la realización asociada de una tinción de gran, que es la técnica más específica para predecir la ausencia de bacterias en el urocultivo.

La presencia de una tira de orina alterada en este grupo de edad es además un factor de riesgo de IBI (OR 3,70; IC 95% 1,48-9,19 para bacteriemia). Esto es fácilmente explicable al ser la ITU el principal diagnóstico recibido en pacientes atendidos en Urgencias y en los que se

detecta una bacteriemia (36% de los menores de 3 meses de edad). La prevalencia de bacteriemia en pacientes con ITU de esta edad es de entorno al 6%.

Existe por último controversia en cuanto al punto de corte óptimo de crecimiento bacteriano en el urocultivo a partir del cual definirlo como positivo. Aunque la AAP en el consenso de 2011 propone el punto de corte de 50.000 UFC/mcL, otros autores defienden el de 10.000 UCF/mL al existir estudios que muestran que los lactantes con crecimientos intermedios (10.000-50.000 UCF/mL) se comportan de manera similar a los diagnosticados como ITU de acuerdo a la AAP.

- b) Recuento leucocitario, PCR y PCT: el rendimiento de los diferentes parámetros infecciosos de la analítica sanguínea a la hora de identificar BOs varía con la edad, probablemente en relación con las bacterias implicadas en cada grupo etario y el tiempo de evolución más corto con el que consultan en el caso de los lactantes pequeños. Así, el recuento leucocitario, el marcador más sensible para identificar BO neumocócicas en el lactante mayor, no es útil para discriminar el riesgo de BO en lactantes pequeños. Estudios recientes han mostrado una sensibilidad máxima del 66% (IC 95% 49-80%) para un recuento leucocitario <5.000/mcL o  $\geq 15.000/mcL$  y en algunos tan baja como del 37% (IC 95% 49-80%). Por este motivo, este parámetro ha sido excluido de las aproximaciones diagnósticas más recientes en este grupo de edad. Los pocos estudios que analizan el rendimiento específico del recuento absoluto de neutrófilos lo presentan como un parámetro tampoco sensible pero sí al menos con mejor especificidad que el recuento leucocitario (96% [IC 95% 96-97%] para una cifra de neutrófilos  $\geq 10.000/mcL$ ).

La PCR y la PCT han demostrado en varios estudios su superioridad para identificar infecciones bacterianas en el lactante  $\leq 90$  días de vida.

Aunque su rendimiento global parece similar, la procalcitonina muestra dos ventajas especialmente interesantes en este grupo de edad: su relación con la invasividad del proceso, que hace que sea superior a la proteína C reactiva para identificar IBIs, y su cinética más rápida, siendo también más útil en pacientes que consultan por procesos de corta evolución.

- c) Examen de LCR: aunque los criterios clásicos de bajo riesgo de Boston y Philadelphia exigen la realización de punción lumbar de manera sistemática, las aproximaciones más recientes recomiendan la realización de esta prueba de forma individualizada y manteniéndola como obligatoria únicamente en el neonato. La frecuencia de un cultivo de LCR positivo fuera del periodo neonatal obtenido en el **estudio M** fue del 0.2% y la mitad de las meningitis bacterianas se produjeron en lactantes con TEP alterado a su llegada a Urgencias, lo que apoya estas recomendaciones. En el **estudio L**, ninguno de los 1,975 lactantes >21 días con buen estado general incluidos presentó una meningitis bacteriana. Los estudios publicados en la última década coinciden en esta baja prevalencia y en que la mayoría de las meningitis bacterianas incluso en esta edad se diagnostican en lactantes con mal estado general o clínica neurológica. Aunque en todas las guías se aconseja la realización de punción lumbar en lactantes con valores elevados del recuento leucocitario, PCR o PCT, ningún estudio ha demostrado que alguno de estos parámetros sea útil para identificar meningitis bacterianas en lactantes con TEP normal y fuera del periodo neonatal. Sin embargo, debido a la ya citada relación de la PCT con la invasividad del proceso, parece adecuado descartar esta infección al menos en los lactantes con elevación de este biomarcador. De acuerdo a los **estudios I y N**, los lactantes con valores elevados de PCT suponen el 6-8% de los lactantes de 22-90 días de vida con buen estado general y sin leucocituria

atendidos en el SUP, por lo que parece un pequeño grupo seleccionado en los que pudiera ser eficiente un manejo más agresivo.

### **La aproximación secuencial Step-by-step**

Esta aproximación diagnóstica fue desarrollada por un grupo de investigadores españoles e italianos, pediatras de Urgencias, con el objetivo de crear una herramienta que permitiera un manejo ambulatorio seguro de un grupo de pacientes clasificados como de bajo riesgo. Utiliza una valoración secuencial de los diferentes factores clínico-analíticos discutidos en esta tesis y que se han demostrado de utilidad para predecir el riesgo de IBI en lactantes pequeños con FSF, ordenándolos desde un punto de vista práctico y conceptual para comprender la importancia relativa que cada uno de ellos tiene: estado general, edad, resultado de tira de orina y parámetros de la analítica sanguínea (PCT, PCR y recuento absoluto de neutrófilos). La aplicación de este algoritmo de manejo permite un manejo más seguro de estos pacientes que el que se obtendría mediante el uso de los criterios de Rochester o el Lab-score, con sensibilidades del 92-97,9% frente a 81,6-89,6% y 59,8-89,6%, respectivamente. Su especificidad es similar a la de los criterios de Rochester, en torno al 45%, e inferior a la del Lab-score (64-84%). El **estudio Q** confirma que es posible un manejo seguro de aquellos pacientes clasificados como de bajo riesgo por el Step-by-step, en los que puede evitarse la realización de punción lumbar y la administración de tratamiento antibiótico tras permanecer unas horas en observación en Urgencias y si se asegura un seguimiento posterior por parte del pediatra de atención primaria.

*Capítulo 11:*

*Conclusiones generales de la tesis*



- La *E. coli* es en la actualidad la primera causa de IBI en los lactantes menores de 90 días de vida, superando al *S. agalactiae*, que se mantiene como primera causa de sepsis en este grupo de edad.
- La presencia de un estado general alterado, objetivable mediante la valoración del TEP, es el mejor predictor de IBI. Un TEP alterado a la llegada al SUP se relaciona también con una mayor mortalidad.
- Los lactantes  $\leq 21$  días con FSF tienen una mayor prevalencia de infección bacteriana que los lactantes de 22-90 días de vida. En los lactantes  $\leq 21$  días, además, los parámetros infecciosos en la analítica sanguínea no son útiles para descartar la presencia de una IBI.
- La prueba de detección de la esterasa leucocitaria en la tira rápida en los lactantes  $\leq 90$  días con FSF presenta el mismo rendimiento que en lactantes mayores para predecir un urocultivo positivo. La leucocituria en este grupo de edad es también un predictor de bacteriemia.
- El recuento leucocitario no es un marcador útil de infección bacteriana en este grupo de edad.
- Los valores de PCR y PCT sí se relacionan con el riesgo de presentar una infección bacteriana. El rendimiento de la PCT supera al de la PCR para predecir el riesgo de IBI, siendo el único parámetro analítico que se mantiene como factor de riesgo independiente de IBI.
- La PCR y la PCT deben ser incorporadas en las estrategias actuales de manejo de los lactantes  $\leq 90$  días con FSF.
- La aproximación secuencial Step-by-Step presenta una mayor sensibilidad que los criterios de Rochester o el Lab-score para identificar lactantes de bajo riesgo de presentar una IBI, susceptibles de un manejo ambulatorio sin realización de punción lumbar ni administración de tratamiento antibiótico empírico. Se trata por tanto de la estrategia de manejo más segura de las tres.



*Capítulo 12:*

*Perspectivas de investigación*



### **Validación y optimización del Step-by-step**

En la discusión del capítulo 9, ya se han presentado algunos de los aspectos susceptibles de reevaluación en este algoritmo diagnóstico y para los que sería adecuado el desarrollo de estudios multicéntricos expresamente dirigidos a:

- identificar el mejor punto de corte de edad para identificar un subgrupo de pacientes de alto riesgo de IBI únicamente por este factor, que permitan confirmar o no el utilizado por esta aproximación.
- Definir la actuación más adecuada de aquellos pacientes atendidos con muy pocas horas de evolución del proceso febril, en los que el rendimiento de los biomarcadores sanguíneos pueda ser inferior.
- Analizar el rendimiento del recuento absoluto de neutrófilos en este grupo de edad, para poder determinar si este parámetro aporta valor adicional al que ya proporcionan la PCR y la PCT o por el contrario puede ser excluido del algoritmo como se hizo con el recuento leucocitario.
- Por último, es de especial interés el realizar estudios de implementación de esta aproximación diagnóstica en poblaciones distintas a aquellas en que se han realizados los dos estudios publicados hasta la fecha, con el objetivo de confirmar el buen rendimiento que estos han identificado y de valorar su aplicabilidad en diferentes regiones.

### **Utilidad de nuevos marcadores**

El Step-by-step incluye como parámetros analíticos a considerar en el manejo de estos pacientes la PCT, la PCR y el recuento absoluto de neutrófilos y excluye el recuento leucocitario. Además de estos, ha habido otros biomarcadores que han generado interés en pediatría. De ellos, el más estudiado probablemente haya sido la interleucina-6, cuyos niveles, como

sucede con la PCT, parecen elevarse más precozmente que los de la PCR tras el inicio del proceso infeccioso (152). Los primeros estudios publicados mostraban a este biomarcador como más útil para predecir la presencia de una bacteriemia en lactantes febriles que el recuento leucocitario, especialmente si se asociaba al recuento absoluto de neutrófilos (153). Sin embargo, otros estudios observaron que valores elevados de interleucina-6 se asociaban también a infecciones virales (154) y que su rendimiento no superaba al obtenido por la PCT o la PCR (155, 156).

### **Pruebas de diagnóstico rápido microbiológico**

#### **A) Manejo de pacientes con infecciones virales confirmadas**

En la mayoría de las ocasiones, la causa de la fiebre también en estos lactantes más pequeños va a ser una infección viral. Por ello, la realización de pruebas dirigidas a identificar infecciones virales habituales en este grupo de edad y que proporcionen resultados fiables en un corto periodo de tiempo podría permitir un manejo más agresivo de aquellos pacientes con un resultado positivo. Entre estos virus comunes cuya infección que puede presentarse inicialmente como una FSF se encuentra el virus influenza y los enterovirus.

- Gripe: la mayoría de los tests rápidos identifican antígenos del virus mediante técnicas de cromatografía o inmunoanálisis. Proporcionan el resultado en menos de 30 minutos y presentan una sensibilidad del 50-70% y una especificidad del 90-95% cuando se comparan con los resultados obtenidos por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (157). Son por tanto más útiles para confirmar que para descartar la infección. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa “multiplican” de forma exponencial el número de copias

existentes en una muestra de cualquier fragmento de un ácido nucleico, aumentando notablemente la sensibilidad y permitiendo identificar el patógeno “diana” incluso aunque en la muestra original exista un escaso número de copias de este. En la actualidad, existen también tests rápidos realizables a la cabecera del paciente basados en estas técnicas, con un rendimiento similar al que proporciona las mismas cuando son realizadas en el laboratorio y proporcionando el resultado también en menos de 30 minutos. La posibilidad de disponer de un test diagnóstico para influenza de alta fidelidad y rapidez permite por una parte instaurar un tratamiento precoz, de gran importancia ya que la eficacia del tratamiento es superior en las primeras horas del inicio de la clínica. Por otra parte, los pacientes con una infección por influenza confirmada presentan un bajo riesgo de presentar una coinfección bacteriana asociada, por lo que un resultado positivo permitiría evitar realizar otras pruebas complementarias en pacientes seleccionados. Aunque su utilidad para este segundo objetivo ha sido más estudiada en lactantes mayores (158), existen también diversos estudios que han analizado su rendimiento en el lactante menor de 3 meses de edad (159-161). Dichos estudios concluyen que la prevalencia de IBI en lactantes con una infección por virus influenza confirmada es muy baja y en la mayoría de los casos sugieren que la realización de pruebas complementarias dirigidas a detectar la presencia de una IBI podría ser evitada. Únicamente la prevalencia de ITU sigue siendo significativa en alguno de los estudios, aconsejando que esta infección debe seguir siendo descartada incluso en lactantes con un resultado positivo para influenza. Sin embargo, el uso de tests rápidos para influenza no ha sido incluido en el manejo de estos pacientes en casi ninguna de las guías existentes en la actualidad. En las pocas en que sí se aconseja un manejo diferenciador de acuerdo al resultado de dicho test, sugieren que en aquellos lactantes

de 60-90 días de vida previamente sanos y con buen estado general con un test rápido positivo para influenza podría ser suficiente con descartar una ITU como coinfección bacteriana asociada (135). Sería interesante la realización de estudios prospectivos de validación de estos hallazgos e incluso de implementación de este test para confirmar si es seguro un manejo menos intervencionista de los pacientes con un test positivo

- Infección por enterovirus: en el capítulo 8 ya se han presentado diferentes estudios que muestran que la identificación en LCR de un enterovirus se relaciona con una menor estancia hospitalaria y una duración menor de tratamiento antibiótico en aquellos lactantes que han precisado ingreso. Sin embargo, estas conclusiones se limitan a aquellos pacientes en los que se realice punción lumbar (146-148). Los enterovirus producen también infecciones sin meningitis asociada y pueden ser identificados en muestras sanguíneas. Sin embargo, existe pocos estudios que analicen específicamente el rendimiento de las pruebas de diagnóstico rápido de enterovirus en sangre, pero también parecen indicar que el riesgo de coinfección bacteriana en aquellos con resultados positivos es bajo y que dicha positividad pudiera relacionarse con una menor estancia hospitalaria y reducción de tratamientos antibióticos (162). Recientemente, se ha publicado un estudio multicéntrico realizado en Francia que incluía lactantes hasta 2 años de edad ingresados por FSF, sepsis o meningitis y niños de 2 a 16 años ingresados por meningitis en el que se vio que los enterovirus eran más frecuentemente identificados en sangre que en LCR en los lactantes ingresados con FSF y apoyaban la inclusión de las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa en muestras sanguíneas en el manejo de estos pacientes (163). Al igual que en el caso de la gripe, la confirmación de estos hallazgos en otros estudios permitiría plantear un manejo menos agresivo en estos pacientes.

En este sentido, en nuestro Servicio hemos llevado a cabo un nuevo análisis secundario de nuestro registro prospectivo de lactantes menores de 90 días con FSF con el objetivo de analizar la prevalencia de IBIs e IBNIs en lactantes con un resultado positivo y negativo para la técnica de reacción en cadena de la polimerasa para enterovirus en sangre y de comparar la duración de ingreso y los días de tratamiento antibiótico en niños hospitalizados en cada uno de estos dos grupos. Para ello, se analizaron los pacientes atendidos entre septiembre 2015 y agosto 2018 en los que se realizó al menos hemocultivo, urocultivo y tira reactiva de orina. Se realizó la técnica de reacción en cadena de la polimerasa para enterovirus en sangre a 545 de los 638 pacientes incluidos (85.4%), mostrando un resultado positivo en 153 lactantes (28.0%), con diferencias estacionales (42.1% en mayo-julio vs 20.1% en el resto del año;  $p < 0.01$ ). La prevalencia global de IBI e IBNI fue respectivamente de 1.1% (IC 95%: 0.3-1.9%) y 16.9% (IC 95%: 14.0-19.8%). Ningún paciente en el que se identificó el enterovirus en sangres fue diagnosticado de IBI (vs 1.5% [IC 95%: 0.3-2.7%] de aquellos con un resultado negativo;  $p = 0.19$ ). La prevalencia de IBNI fue superior en los pacientes con resultado negativa para la técnica de reacción en cadena de la polimerasa para enterovirus en sangre (16.8% [IC 95%: 13.1-20.5%] vs 2.0% [IC 95%: 0-4.2%];  $p < 0.01$ ). Por otra parte, de los 245 lactantes hospitalizados (38.4%), 178 recibieron tratamiento antibiótico (72.6%). La duración de hospitalización y de tratamiento antibiótico fue superior en aquellos con prueba negativa (4.90 vs 3.23 días y 4.74 vs 2.17 días, respectivamente;  $p < 0.01$ ). Las diferencias se mantuvieron en los lactantes sin leucocituria (no sospecha de ITU): 4.56 vs 3.18 y 4.15 vs 1.97 días, respectivamente ( $p < 0.01$ ).

Este estudio demuestra que la técnica de reacción en cadena de la polimerasa para enterovirus en sangre identifica a un subgrupo de

lactantes menores de 90 días con FSF y muy bajo riesgo de IBI y que su inclusión en el manejo de estos pacientes puede reducir la duración de hospitalización y de tratamiento antibiótico. Su resumen ha sido enviado para su presentación en la Reunión Anual de la Academia Americana de Pediatría (PAS Meeting), que se celebrará en mayo y posteriormente se redactará para su publicación.

### **B) Pruebas rápidas de identificación de patógenos bacterianos**

Al igual que las pruebas rápidas presentadas en el apartado previo, existen también técnicas de reacción en cadena de la polimerasa dirigidas a la identificación de patógenos bacterianos. Al igual que en el caso de las pruebas que identifican material genético viral, permiten detectar incluso bacterias no viables, lo que hace que sean pruebas especialmente útiles para el diagnóstico etiológico en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previo, ya que este es un factor que afecta notablemente a la sensibilidad de los cultivos tradicionales. Además, aunque casi el 90% de los aislamientos bacterianos en hemocultivo o cultivo de LCR se detectan en las primeras 24 horas tras su procesamiento (164), cualquier prueba que acorte el tiempo hasta un diagnóstico etiológico reducirá la morbimortalidad de estos pacientes.

Son de especial interés las pruebas que permiten analizar simultáneamente la presencia de múltiples microorganismos. Así, existen tests desarrollados específicamente para su utilización en determinados síndromes clínicos, como la meningitis/encefalitis, y que incluyen aquellos patógenos (tanto patógenos como virus) que son los principales causantes del mismo (165). Uno de los más utilizados es el creado para el diagnóstico de infecciones por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae*. Este panel muestra sensibilidades y especificidades del 90.-95% cuando se compara con el cultivo de LCR. En estos estudios, los casos con un resultado positivo en la técnica de reacción en cadena de la polimerasa pero con cultivo negativo son

similares clínica y analíticamente a aquellos en que se aísla un patógeno en el cultivo y en muchos de ellos, se obtuvieron posteriormente resultados positivos en otras pruebas microbiológicas, como los tests inmunológicos de aglutinación en látex (166). Aunque es complicado evaluar el rendimiento de un método diagnóstico potencialmente más útil que los previos cuando la sensibilidad de la prueba de referencia utilizada es limitada (el rendimiento del hemocultivo y el cultivo de LCR depende de la concentración del patógeno viable), estos hallazgos parecen mostrar que estas técnicas son superiores tanto para descartar como para confirmar una infección bacteriana (167). Aunque no hay estudios que analicen el rendimiento de estas pruebas en el manejo específico del lactante febril, las publicaciones existentes hasta la fecha de diferentes paneles de patógenos muestran resultados similares que apoyan la utilidad de incluirlos en el manejo de determinados escenarios clínicos (168-171). De hecho, los estudios que comparan el rendimiento de estas pruebas moleculares con el del cultivo tradicional utilizando pruebas de referencia que reúnen criterios clínicos y analíticos confirman la mayor sensibilidad de las primeras (169).

Así y todo, se debe tener en cuenta que estas técnicas moleculares no están exentas de resultados erróneos. La falta de sensibilidad de alguna de las pruebas incluidas en el test, la contaminación de la muestra durante su recogida o procesamiento o, en el caso del análisis de LCR, la obtención de una muestra traumática o hemorrágica puede llevar a un resultado falso positivo. Al contrario, la presencia de inhibidores de la polimerasa en la muestra, que nuevamente puede deberse a la presencia de sangre en muestras de LCR hemorrágicas, y errores en el procesamiento pueden dar resultados falsos negativos (166, 170). Por otra parte, la sensibilidad de las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa es diferente para cada patógeno, obteniéndose valores inferiores dentro de los virus en el caso del herpes simple (171) y dentro de las bacterias para *la L. monocytogenes* (169).

### **C) Respuesta del huésped a la infección – técnicas moleculares**

Finalmente, es interesante señalar que es posible detectar la presencia de una infección evaluando la respuesta específica del huésped a la misma. Determinados patógenos inducen respuestas específicas en el RNA de los leucocitos circulantes en sangre que pueden ser evaluadas mediante el análisis de microarrays o chips de ADN/ARN. Los estudios publicados hasta la fecha parecen indicar que este tipo de análisis permitiría discriminar entre infecciones producidas por diferentes patógenos (bacterias frente a virus, bacterias gram-positivas frente a gram-negativas) y la invasividad de dichas infecciones (172). Un estudio multicéntrico publicado en el que participaron 22 hospitales de Estados Unidos y publicado en 2016 incluyó 219 lactantes febriles menores de 60 días de vida (89 de ellos con infecciones bacterianas, incluyendo 32 con bacteriemia). Se identificó un grupo de genes que permitía identificar infección bacteriana con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 89% y dentro de estas infecciones bacterianas identificaba la bacteriemia con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 95% (173). Aunque la evidencia al respecto todavía no es grande, es una línea de investigación de interés en el futuro.

### **Manejo de pacientes con vacunación reciente**

Aunque las vacunas utilizadas en la actualidad son poco reactógenas, la fiebre sigue siendo uno de los efectos secundarios más frecuentes tras la administración de estas, especialmente en lactantes pequeños. De hecho, tras la aparición de la vacuna frente al meningococo B se han incrementado las consultas por fiebre en atención primaria en los grupos de edad en que esta se administra (174). Es por tanto lógico pensar que los lactantes que consultan en las 24 horas siguientes a la administración de una vacuna tengan una menor probabilidad de que la fiebre sea debida a una IBI, ya que

una de las causas probables de dicha fiebre es la propia inmunización. Pocos autores han estudiado este aspecto, pero aquellos estudios publicados sí muestran que la prevalencia de infección bacteriana en lactantes de entre 6 y 12 semanas de vida con fiebre y que han recibido una vacunación en las 24 horas previas es menor del 1%, e inferior a la de los pacientes sin ese antecedente de inmunización reciente (175). Por otra parte, a las 24 horas de la administración de las vacunaciones indicadas a los 2 meses de vida, se produce un incremento en el recuento leucocitario, alcanzando una media superior a los 15.000 leucocitos /mL. Dicho recuento se normaliza a las 48 horas de la inmunización, volviendo a valores inferiores a los 10,000 leucocitos/mL (176). Este hecho puede hacer que aquellos lactantes que consulten por fiebre tras vacunación acaben recibiendo antibiótico e ingresando innecesariamente en aquellos centros en que se les realice analítica sanguínea e incluyan el recuento leucocitario en la toma de decisiones. Existe escasa evidencia para decidir cuál es el manejo óptimo de estos pacientes, aunque algunos autores sugieren que pudiera plantearse el manejo sin pruebas complementarias de aquellos lactantes de 60-90 días de vida que consulten por fiebre no elevada en las primeras 24 horas tras la vacunación (135).



## Listado de referencias:

1. Armon K, Stephenson T, Gabriel V, MacFaul R, Eccleston P, Werneke U, et al. Determining the common medical presenting problems to an accident and emergency department. *Arch Dis Child*. 2001;84(5):390-2.
2. Hay AD, Heron J, Ness A, team As. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study. *Fam Pract*. 2005;22(4):367-74.
3. Davis T. NICE guideline: feverish illness in children--assessment and initial management in children younger than 5 years. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013;98:232-5
4. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858.
5. Grupo de trabajo de codificación diagnóstica de la Sociedad de Urgencias de Pediatría de la AEP. Tabla de diagnósticos SEUP – Versión CIE-10 (marzo 2017). 2017. Disponible en: [https://seup.org/pdf\\_public/gt/codificacion\\_tabla.pdf](https://seup.org/pdf_public/gt/codificacion_tabla.pdf) (acceso el 15 de marzo de 2019).
6. McGowan JE, Bratton L, Klein JO, Finland M. Bacteremia in febrile children seen in a "walk-in" pediatric clinic. *N Engl J Med*. 1973;288(25):1309-12.
7. Teele DW, Pelton SI, Grant MJ, Herskowitz J, Rosen DJ, Allen CE, et al. Bacteremia in febrile children under 2 years of age: results of cultures of blood of 600 consecutive febrile children seen in a "walk-in" clinic. *J Pediatr*. 1975;87(2):227-30.
8. Myers MG, Wright PF, Smith AL, Smith DH. Complications of occult pneumococcal bacteremia in children. *J Pediatr*. 1974;84(5):656-60.
9. Marshall R, Teele DW, Klein JO. Unsuspected bacteremia due to *Haemophilus influenzae*: outcome in children not initially admitted to hospital. *J Pediatr*. 1979;95(5 Pt 1):690-5.
10. From the Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children--United States, 1987-1995. *JAMA*. 1996;276(19):1542, 4.
11. Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-*Haemophilus influenzae* type b era. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152(7):624-8.
12. Kaplan SL, Mason EO, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's

hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):443-9.

13. Weil-Olivier C, van der Linden M, de Schutter I, Dagan R, Mantovani L. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: a European perspective. *BMC Infect Dis*. 2012;12:207.

14. Stoll ML, Rubin LG. Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine: a study from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(7):671-5.

15. Carstairs KL, Tanen DA, Johnson AS, Kailes SB, Riffenburgh RH. Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department before and after the introduction of the heptavalent pneumococcal vaccine. *Ann Emerg Med*. 2007;49(6):772-7.

16. Benito-Fernández J, Mintegi S, Pocheville-Gurutzeta I, Sánchez Etxaniz J, Gómez Cortés B, Hernández Almaraz JL. Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department 8 years after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the Basque Country of Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(12):1142-4.

17. Mintegi S, Benito J, Sanchez J, Azkunaga B, Iturralde I, Garcia S. Predictors of occult bacteremia in young febrile children in the era of heptavalent pneumococcal conjugated vaccine. *Eur J Emerg Med*. 2009;16(4):199-205.

18. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, García-de-Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T, et al. Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20(10):1524-30.

19. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, et al. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(3):203-7.

20. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, Rønning K, Vestrheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine*. 2013;31(52):6232-8.

21. Matanock, A. Invasive pneumococcal disease in the U.S.--2008-2016. 2017. Disponible en: [https://stacks.cdc.gov/view/cdc/57593/cdc\\_57593\\_DS1.pdf?](https://stacks.cdc.gov/view/cdc/57593/cdc_57593_DS1.pdf?) (acceso 20 de marzo de 2019)

22. Bressan S, Berlese P, Mion T, Masiero S, Cavallaro A, Da Dalt L. Bacteremia in feverish children presenting to the emergency department: a retrospective study and literature review. *Acta Paediatr*. 2012;101(3):271-7.

23. Hernandez-Bou S, Trenchs V, Batlle A, Gene A, Luaces C. Occult bacteraemia is uncommon in febrile infants who appear well, and close clinical follow-up is more appropriate than blood tests. *Acta Paediatr.* 2015;104(2):e76-81.
24. Hernandez-Bou S, Gomez B, Mintegi S, Garcia-Garcia J, Bacteraemia Study Working Group of the Infectious Diseases Working Group of the Spanish Society of Paediatric Emergencies (SEUP). Occult bacteremia etiology following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a multicenter study in Spain (vol 37, pg 1449, 2018). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018 Aug;37(8):1449-1455.
25. Greenhow TL, Hung YY, Herz A. Bacteremia in Children 3 to 36 Months Old After Introduction of Conjugated Pneumococcal Vaccines. *Pediatrics.* 2017;139(4).
26. Jhaveri R, Byington CL, Klein JO, Shapiro ED. Management of the non-toxic-appearing acutely febrile child: a 21st century approach. *J Pediatr.* 2011;159(2):181-5.
27. Ishimine P. Risk stratification and management of the febrile young child. *Emerg Med Clin North Am.* 2013;31(3):601-26.
28. Wing R, Dor MR, McQuilkin PA. Fever in the pediatric patient. *Emerg Med Clin North Am.* 2013;31(4):1073-96.
29. Gangoiti I, Rodriguez E, Zubizarreta A, Benito J, Mintegi S. Prevalence of Occult Bacteremia in Infants With Very High Fever Without a Source. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(11):e271-e3.
30. Dagan R, Powell KR, Hall CB, Menegus MA. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr.* 1985;107(6):855-60.
31. Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr.* 1992;120(1):22-7.
32. Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med.* 1993;329(20):1437-41.
33. Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, White KC, Fisher DJ, Dagan R, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection--an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Febrile Infant Collaborative Study Group. *Pediatrics.* 1994;94(3):390-6.
34. Baker MD, Bell LM, Avner JR. The efficacy of routine outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *Pediatrics.* 1999;103(3):627-31.
35. Bonsu BK, Chb M, Harper MB. Identifying febrile young infants with bacteremia: is the peripheral white blood cell count an accurate screen? *Ann Emerg Med.* 2003;42(2):216-25.

36. Bonsu BK, Harper MB. Utility of the peripheral blood white blood cell count for identifying sick young infants who need lumbar puncture. *Ann Emerg Med.* 2003;41(2):206-14.
37. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics.* 2001;108(2):311-6.
38. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(8):672-7.
39. Olaciregui I, Hernández U, Muñoz JA, Emparanza JI, Landa JJ. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. *Arch Dis Child.* 2009;94(7):501-5.
40. Milcent K, Faesch S, Gras-Le Guen C, Dubos F, Poulalhon C, Badier I, et al. Use of Procalcitonin Assays to Predict Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants. *JAMA Pediatr.* 2016;170(1):62-9.
41. Cioffredi LA, Jhaveri R. Evaluation and Management of Febrile Children: A Review. *JAMA Pediatr.* 2016;170(8):794-800.
42. Scarfone R, Murray A, Gala P, Balamuth F. Lumbar Puncture for All Febrile Infants 29-56 Days Old: A Retrospective Cohort Reassessment Study. *J Pediatr.* 2017;187:200-5.e1.
43. Greenhow TL, Hung YY, Herz AM. Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months. *Pediatrics.* 2012;129(3):e590-6.
44. Biondi E, Evans R, Mischler M, Bendel-Stenzel M, Horstmann S, Lee V, et al. Epidemiology of bacteremia in febrile infants in the United States. *Pediatrics.* 2013;132(6):990-6.
45. Greenhow TL, Hung YY, Herz AM, Losada E, Pantell RH. The changing epidemiology of serious bacterial infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(6):595-9.
46. Meehan WP, Fleegler E, Bachur RG. Adherence to guidelines for managing the well-appearing febrile infant: assessment using a case-based, interactive survey. *Pediatr Emerg Care.* 2010;26(12):875-80.
47. Goldman RD, Scolnik D, Chauvin-Kimoff L, Farion KJ, Ali S, Lynch T, et al. Practice variations in the treatment of febrile infants among pediatric emergency physicians. *Pediatrics.* 2009;124(2):439-45.
48. Aronson PL, Thurm C, Alpern ER, Alessandrini EA, Williams DJ, Shah SS, et al. Variation in care of the febrile young infant <90 days in US pediatric emergency departments. *Pediatrics.* 2014;134(4):667-77.
49. Dieckmann RA, Brownstein D, Gausche-Hill M. The pediatric assessment triangle: a novel approach for the rapid evaluation of children. *Pediatr Emerg Care.* 2010;26(4):312-5.

50. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, Sepsis ICCoP. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2-8.
51. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Early-onset and late-onset neonatal group B streptococcal disease--United States, 1996-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54(47):1205-8.
52. Franciosi RA, Knostman JD, Zimmerman RA. Group B streptococcal neonatal and infant infections. *J Pediatr*. 1973;82(4):707-18.
53. Barton LL, Feigin RD, Lins R. Group B beta hemolytic streptococcal meningitis in infants. *J Pediatr*. 1973;82(4):719-23.
54. Peña BM, Harper MB, Fleisher GR. Occult bacteremia with group B streptococci in an outpatient setting. *Pediatrics*. 1998;102(1 Pt 1):67-72.
55. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR Recomm Rep*. 1996;45(RR-7):1-24.
56. ACOG committee opinion. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. Number 173--June 1996. Committee on Obstetric Practice. American College of Obstetrics and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996;54(2):197-205.
57. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics*. 1997;99(3):489-96.
58. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med*. 2000;342(1):15-20.
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).. Trends in perinatal group B streptococcal disease - United States, 2000-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(5):109-12.
60. Schrag SJ, Verani JR. Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine. *Vaccine*. 2013;31 Suppl 4:D20-6.
61. Mischler M, Ryan MS, Leyenaar JK, Markowsky A, Seppa M, Wood K, et al. Epidemiology of Bacteremia in Previously Healthy Febrile Infants: A Follow-up Study. *Hosp Pediatr*. 2015;5(6):293-300.
62. Woll C, Neuman MI, Pruitt CM, Wang ME, Shapiro ED, Shah SS, et al. Epidemiology and Etiology of Invasive Bacterial Infection in Infants ≤60 Days Old Treated in Emergency Departments. *J Pediatr*. 2018;200:210-7.e1.
63. Leazer R, Perkins AM, Shomaker K, Fine B. A Meta-analysis of the Rates of *Listeria monocytogenes* and *Enterococcus* in Febrile Infants. *Hosp Pediatr*. 2016;6(4):187-95.

64. Feldman EA, McCulloh RJ, Myers AL, Aronson PL, Neuman MI, Bradford MC, et al. Empiric Antibiotic Use and Susceptibility in Infants With Bacterial Infections: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Hosp Pediatr*. 2017.
65. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2006;295(14):1668-74.
66. Ladhani SN, Andrews NJ, Waight P, Borrow R, Slack MP, Miller E. Impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in infants younger than 90 days in England and Wales. *Clin Infect Dis*. 2013;56(5):633-40.
67. Okike IO, Johnson AP, Henderson KL, Blackburn RM, Muller-Pebody B, Ladhani SN, et al. Incidence, etiology, and outcome of bacterial meningitis in infants aged <90 days in the United Kingdom and Republic of Ireland: prospective, enhanced, national population-based surveillance. *Clin Infect Dis*. 2014;59(10):e150-7.
68. Okike IO, Ladhani SN, Johnson AP, Henderson KL, Blackburn RM, Muller-Pebody B, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Poor Outcome in Infants Less Than 90 Days of Age With Bacterial Meningitis in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(9):837-43.
69. Ouchenir L, Renaud C, Khan S, Bitnun A, Boisvert AA, McDonald J, et al. The Epidemiology, Management, and Outcomes of Bacterial Meningitis in Infants. *Pediatrics*. 2017;140(1).
70. Kotzbauer D, Andresen D, Doelling N, Shore S. Clinical and laboratory characteristics of central nervous system herpes simplex virus infection in neonates and young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(11):1187-9.
71. Whitley R, Arvin A, Prober C, Corey L, Burchett S, Plotkin S, et al. Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infections. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324(7):450-4.
72. Wang A, W Ehrley J, Rosebush J. Herpes Simplex Virus in the Neonate. *Pediatr Ann*. 2017;46(2):e42-e6.
73. Cruz AT, Freedman SB, Kulik DM, Okada PJ, Fleming AH, Mistry RD, et al. Herpes Simplex Virus Infection in Infants Undergoing Meningitis Evaluation. *Pediatrics*. 2018;141(2).
74. Long SS, Pool TE, Vodzak J, Daskalaki I, Gould JM. Herpes simplex virus infection in young infants during 2 decades of empiric acyclovir therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):556-61.
75. Craig JC, Williams GJ, Jones M, Codarini M, Macaskill P, Hayen A, et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ*. 2010;340:c1594.

76. McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, Dolan TF, Forsyth BW, DeWitt TG, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics*. 1982;70(5):802-9.
77. Nigrovic LE, Mahajan PV, Blumberg SM, Browne LR, Linakis JG, Ruddy RM, et al. The Yale Observation Scale Score and the Risk of Serious Bacterial Infections in Febrile Infants. *Pediatrics*. 2017;140(1).
78. Horeczko T, Enriquez B, McGrath NE, Gausche-Hill M, Lewis RJ. The Pediatric Assessment Triangle: accuracy of its application by nurses in the triage of children. *J Emerg Nurs*. 2013;39(2):182-9.
79. Fernández A, Ares MI, Garcia S, Martinez-Indart L, Mintegi S, Benito J. The Validity of the Pediatric Assessment Triangle as the First Step in the Triage Process in a Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*. 2017;33(4):234-8.
80. Pruitt CM, Neuman MI, Shah SS, Shabanova V, Woll C, Wang ME, et al. Factors Associated with Adverse Outcomes among Febrile Young Infants with Invasive Bacterial Infections. *J Pediatr*. 2019;204:177-82.e1.
81. Baraff LJ. Management of infants and young children with fever without source. *Pediatr Ann*. 2008;37(10):673-9.
82. Schwartz S, Raveh D, Toker O, Segal G, Godovitch N, Schlesinger Y. A week-by-week analysis of the low-risk criteria for serious bacterial infection in febrile neonates. *Arch Dis Child*. 2009;94(4):287-92.
83. Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, Bergman DA, Takayama JJ, Segal M, et al. Management and outcomes of care of fever in early infancy. *JAMA*. 2004;291(10):1203-12.
84. Smitherman H, Macias C. Febrile infant (younger than 90 days of age): Management. Wiley II, JF, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (acceso 5 de marzo de 2019).
85. Hsiao AL, Chen L, Baker MD. Incidence and predictors of serious bacterial infections among 57- to 180-day-old infants. *Pediatrics*. 2006;117(5):1695-701.
86. Hui C, Neto G, Tsertsvadze A, Yazdi F, Tricco AC, Tsouros S, et al. Diagnosis and management of febrile infants (0-3 months). *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2012(205):1-297.
87. Niven DJ, Gaudet JE, Laupland KB, Mrklas KJ, Roberts DJ, Stelfox HT. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(10):768-77.
88. Anagnostakis D, Matsaniotis N, Grafakos S, Sarafidou E. Rectal-axillary temperature difference in febrile and afebrile infants and children. *Clin Pediatr (Phila)*. 1993;32(5):268-72.
89. Devrim I, Kara A, Ceyhan M, Tezer H, Uludağ AK, Cengiz AB, et al. Measurement accuracy of fever by tympanic and axillary thermometry. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23(1):16-9.

90. Hoffman RJ, Etwaru K, Dreisinger N, Khokhar A, Husk G. Comparison of temporal artery thermometry and rectal thermometry in febrile pediatric emergency department patients. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29(3):301-4.
91. Zhen C, Xia Z, Long L, Pu Y. Accuracy of infrared ear thermometry in children: a meta-analysis and systematic review. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014;53(12):1158-65.
92. Teller J, Ragazzi M, Simonetti GD, Lava SA. Accuracy of tympanic and forehead thermometers in private paediatric practice. *Acta Paediatr*. 2014;103(2):e80-3.
93. Mogensen CB, Wittenhoff L, Fruerhøj G, Hansen S. Forehead or ear temperature measurement cannot replace rectal measurements, except for screening purposes. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):15.
94. Velasco R, Benito H, Mozún R, Trujillo JE, Merino PA, Mintegi S, et al. Febrile young infants with altered urinalysis at low risk for invasive bacterial infection. a Spanish Pediatric Emergency Research Network's Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(1):17-21.
95. Roberts KB, Subcommittee on Urinary Tract Infection SeCoQIaM. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011;128(3):595-610.
96. Powell HR, McCredie DA, Ritchie MA. Urinary nitrite in symptomatic and asymptomatic urinary infection. *Arch Dis Child*. 1987;62(2):138-40.
97. Shaw KN, Hexter D, McGowan KL, Schwartz JS. Clinical evaluation of a rapid screening test for urinary tract infections in children. *J Pediatr*. 1991;118(5):733-6.
98. Sharief N, Hameed M, Petts D. Use of rapid dipstick tests to exclude urinary tract infection in children. *Br J Biomed Sci*. 1998;55(4):242-6.
99. Reardon JM, Carstairs KL, Rudinsky SL, Simon LV, Riffenburgh RH, Tanen DA. Urinalysis is not reliable to detect a urinary tract infection in febrile infants presenting to the ED. *Am J Emerg Med*. 2009;27(8):930-2.
100. Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul M. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. *Acta Paediatr*. 2010;99(4):581-4.
101. Bachur R, Harper MB. Reliability of the urinalysis for predicting urinary tract infections in young febrile children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(1):60-5.
102. Dayan PS, Bennett J, Best R, Bregstein JS, Levine D, Novick MK, et al. Test characteristics of the urine Gram stain in infants <or= 60 days of age with fever. *Pediatr Emerg Care*. 2002;18(1):12-4.
103. Glissmeyer EW, Korgenski EK, Wilkes J, Schunk JE, Sheng X, Blaschke AJ, et al. Dipstick screening for urinary tract infection in febrile infants. *Pediatrics*. 2014;133(5):e1121-7.

104. Wingerter S, Bachur R. Risk factors for contamination of catheterized urine specimens in febrile children. *Pediatr Emerg Care*. 2011;27(1):1-4.
105. van Delft S, Goedhart A, Spigt M, van Pinxteren B, de Wit N, Hopstaken R. Prospective, observational study comparing automated and visual point-of-care urinalysis in general practice. *BMJ Open*. 2016;6(8):e011230.
106. Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J, Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2005;5(1):4.
107. Lohr JA, Portilla MG, Geuder TG, Dunn ML, Dudley SM. Making a presumptive diagnosis of urinary tract infection by using a urinalysis performed in an on-site laboratory. *J Pediatr*. 1993;122(1):22-5.
108. Shaw KN, McGowan KL, Gorelick MH, Schwartz JS. Screening for urinary tract infection in infants in the emergency department: which test is best? *Pediatrics*. 1998;101(6):E1.
109. Bulloch B, Bausher JC, Pomerantz WJ, Connors JM, Mahabee-Gittens M, Dowd MD. Can urine clarity exclude the diagnosis of urinary tract infection? *Pediatrics*. 2000;106(5):E60.
110. Lockhart GR, Lewander WJ, Cimini DM, Josephson SL, Linakis JG. Use of urinary gram stain for detection of urinary tract infection in infants. *Ann Emerg Med*. 1995;25(1):31-5.
111. Benito Fernández J, García Ribes A, Trebolazabala Quirante N, Mintegi Raso S, Vázquez Ronco M, Urra Zalbidegoitia E. [Gram stain and dipstick as diagnostic methods for urinary tract infection in febrile infants]. *An Esp Pediatr*. 2000;53(6):561-6.
112. Alper BS, Curry SH. Urinary tract infection in children. *Am Fam Physician*. 2005;72(12):2483-8.
113. Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, Freedman SB, Baskin MN, Ishimine P, et al. Febrile infants with urinary tract infections at very low risk for adverse events and bacteremia. *Pediatrics*. 2010;126(6):1074-83.
114. Cruz AT, Mahajan P, Bonsu BK, Bennett JE, Levine DA, Alpern ER, et al. Accuracy of Complete Blood Cell Counts to Identify Febrile Infants 60 Days or Younger With Invasive Bacterial Infections. *JAMA Pediatr*. 2017;171(11):e172927.
115. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Li J, Clark RH, Cohen-Wolkowicz M, et al. Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(8):803-7.
116. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(2):367-89.
117. Lacour AG, Zamora SA, Gervais A. A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(7):654-6.

118. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Andreola B, Bressan S, Lacroix L, Dalt L, et al. Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child*. 2010;95(12):968-73.
119. Fernández Lopez A, Luaces Cubells C, García García JJ, Fernández Pou J, Emergencies SSoP. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(10):895-903.
120. Woelker JU, Sinha M, Christopher NC, Powell KR. Serum procalcitonin concentration in the evaluation of febrile infants 2 to 60 days of age. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28(5):410-5.
121. Woll C, Neuman MI, Aronson PL. Management of the Febrile Young Infant: Update for the 21st Century. *Pediatr Emerg Care*. 2017;33(11):748-53.
122. Deis JN, Creech CB, Estrada CM, Abramo TJ. Procalcitonin as a marker of severe bacterial infection in children in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(1):51-60; quiz 1-3.
123. Pratt A, Attia MW. Duration of fever and markers of serious bacterial infection in young febrile children. *Pediatr Int*. 2007;49(1):31-5.
124. Trippella G, Galli L, De Martino M, Lisi C, Chiappini E. Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(11):1041-57.
125. Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nylén E, Becker KL, Bachur R. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics*. 2008;122(4):701-10.
126. England JT, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Use of serum procalcitonin in evaluation of febrile infants: a meta-analysis of 2317 patients. *J Emerg Med*. 2014;47(6):682-8.
127. Díaz MG, García RP, Gamero DB, González-Tomé MI, Romero PC, Ferrer MM, et al. Lack of Accuracy of Biomarkers and Physical Examination to Detect Bacterial Infection in Febrile Infants. *Pediatr Emerg Care*. 2016;32(10):664-8.
128. Robinson P, De SK. How to use... Procalcitonin. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2018;103(5):257-62.
129. Committee ACoEPCP, Fever ACoEPCPSoP. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med*. 2003;42(4):530-45.
130. Jain S, Cheng J, Alpern ER, Thurm C, Schroeder L, Black K, et al. Management of febrile neonates in US pediatric emergency departments. *Pediatrics*. 2014;133(2):187-95.

131. Baker MD, Bell LM. Unpredictability of serious bacterial illness in febrile infants from birth to 1 month of age. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153(5):508-11.
132. Kadish HA, Loveridge B, Tobey J, Bolte RG, Corneli HM. Applying outpatient protocols in febrile infants 1-28 days of age: can the threshold be lowered? *Clin Pediatr (Phila).* 2000;39(2):81-8.
133. Brown L, Shaw T, Wittlake WA. Does leucocytosis identify bacterial infections in febrile neonates presenting to the emergency department? *Emerg Med J.* 2005;22(4):256-9.
134. Bilavsky E, Ashkenazi-Hoffnung L, Yarden-Bilavsky H, Amir J, Livni G. A search for the 'Holy Grail' in the evaluation of febrile neonates aged 28 days or less: a prospective study. *Scand J Infect Dis.* 2011;43(4):264-8.
135. Smitherman H, Macias C. Febrile infant (younger than 90 days of age): Outpatient evaluation. Wiley II, JF, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (acceso 5 de marzo de 2019).
136. Gaschignard J, Levy C, Romain O, Cohen R, Bingen E, Aujard Y, et al. Neonatal Bacterial Meningitis: 444 Cases in 7 Years. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(3):212-7.
137. (CDC) CfDCaP. Outbreaks of aseptic meningitis associated with echoviruses 9 and 30 and preliminary surveillance reports on enterovirus activity--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52(32):761-4.
138. McGill F, Griffiths MJ, Solomon T. Viral meningitis: current issues in diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30(2):248-56.
139. Kadambari S, Okike I, Ribeiro S, Ramsay ME, Heath PT, Sharland M, et al. Seven-fold increase in viral meningo-encephalitis reports in England and Wales during 2004-2013. *J Infect.* 2014;69(4):326-32.
140. Schmidt H, Heimann B, Djukic M, Mazurek C, Fels C, Wallesch CW, et al. Neuropsychological sequelae of bacterial and viral meningitis. *Brain.* 2006;129(Pt 2):333-45.
141. Dagan R. Nonpolio enteroviruses and the febrile young infant: epidemiologic, clinical and diagnostic aspects. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15(1):67-71.
142. Seiden JA, Zorc JJ, Hodinka RL, Shah SS. Lack of cerebrospinal fluid pleocytosis in young infants with enterovirus infections of the central nervous system. *Pediatr Emerg Care.* 2010;26(2):77-81.
143. Tan NW, Lee EY, Khoo GM, Tee NW, Krishnamoorthy S, Choong CT. Cerebrospinal fluid white cell count: discriminatory or otherwise for enteroviral meningitis in infants and young children? *J Neurovirol.* 2016;22(2):213-7.
144. Song JY, Nam SO, Kim YA, Kim KM, Lyu SY, Ko A, et al. Cerebrospinal fluid non-pleocytosis in pediatric enteroviral meningitis: Large-scale review. *Pediatr Int.* 2018;60(9):855-61.

145. Rittichier KR, Bryan PA, Bassett KE, Taggart EW, Enriquez FR, Hillyard DR, et al. Diagnosis and outcomes of enterovirus infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(6):546-50.
146. King RL, Lorch SA, Cohen DM, Hodinka RL, Cohn KA, Shah SS. Routine cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction testing reduces hospitalization and antibiotic use for infants 90 days of age or younger. *Pediatrics*. 2007;120(3):489-96.
147. Dewan M, Zorc JJ, Hodinka RL, Shah SS. Cerebrospinal fluid enterovirus testing in infants 56 days or younger. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(9):824-30.
148. Aronson PL, Lyons TW, Cruz AT, Freedman SB, Okada PJ, Fleming AH, et al. Impact of Enteroviral Polymerase Chain Reaction Testing on Length of Stay for Infants 60 Days Old or Younger. *J Pediatr*. 2017;189:169-74.e2.
149. Nijman RG, Moll HA, Smit FJ, Gervaix A, Weerkamp F, Vergouwe Y, et al. C-reactive protein, procalcitonin and the lab-score for detecting serious bacterial infections in febrile children at the emergency department: a prospective observational study. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(11):e273-9.
150. Moldovan DA, Baghiu MD, Balas A, Truta ST. The Value of the "Lab-Score" Method in Identifying Febrile Infants at Risk for Serious Bacterial Infections. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2015;1(1):11-7.
151. Markic J, Kovacevic T, Krzelj V, Bosnjak N, Sapunar A. Lab-score is a valuable predictor of serious bacterial infection in infants admitted to hospital. *Wien Klin Wochenschr*. 2015;127(23-24):942-7.
152. Hsiao AL, Baker MD. Fever in the new millennium: a review of recent studies of markers of serious bacterial infection in febrile children. *Curr Opin Pediatr*. 2005;17(1):56-61.
153. Strait RT, Kelly KJ, Kurup VP. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 levels in febrile, young children with and without occult bacteremia. *Pediatrics*. 1999;104(6):1321-6.
154. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guérin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(10):875-81.
155. Lacour AG, Gervaix A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr*. 2001;160(2):95-100.
156. Zarkesh M, Sedaghat F, Heidarzadeh A, Tabrizi M, Bolooki-Moghadam K, Ghesmati S. Diagnostic value of IL-6, CRP, WBC, and absolute neutrophil count to predict serious bacterial infection in febrile infants. *Acta Med Iran*. 2015;53(7):408-11.
157. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for clinicians on the use of RT-PCR and other molecular assays for diagnosis of

influenza virus infection. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/molecular-assays.htm> (acceso el 2 de marzo de 2019).

158. Smitherman HF, Caviness AC, Macias CG. Retrospective review of serious bacterial infections in infants who are 0 to 36 months of age and have influenza A infection. *Pediatrics*. 2005;115(3):710-8.

159. Krief WI, Levine DA, Platt SL, Macias CG, Dayan PS, Zorc JJ, et al. Influenza virus infection and the risk of serious bacterial infections in young febrile infants. *Pediatrics*. 2009;124(1):30-9.

160. Mintegi S, Garcia-Garcia JJ, Benito J, Carrasco-Colom J, Gomez B, Hernández-Bou S, et al. Rapid influenza test in young febrile infants for the identification of low-risk patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(11):1026-8.

161. Bender JM, Ampofo K, Gesteland P, Sheng X, Korgenski K, Raines B, et al. Influenza virus infection in infants less than three months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(1):6-9.

162. Byington CL, Taggart EW, Carroll KC, Hillyard DR. A polymerase chain reaction-based epidemiologic investigation of the incidence of nonpolio enteroviral infections in febrile and afebrile infants 90 days and younger. *Pediatrics*. 1999;103(3):E27.

163. Lafolie J, Labbé A, L'Honneur AS, Madhi F, Pereira B, Decobert M, et al. Assessment of blood enterovirus PCR testing in paediatric populations with fever without source, sepsis-like disease, or suspected meningitis: a prospective, multicentre, observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(12):1385-96.

164. Aronson PL, Wang ME, Nigrovic LE, Shah SS, Desai S, Pruitt CM, et al. Time to Pathogen Detection for Non-ill Versus Ill-Appearing Infants ≤60 Days Old With Bacteremia and Meningitis. *Hosp Pediatr*. 2018;8(7):379-84.

165. AN A, FC F. Clinical Impact of Multiplex Syndromic Panels in the Diagnosis of Bloodstream, Gastrointestinal, Respiratory, and Central Nervous System Infections. 2017.

166. Wu HM, Cordeiro SM, Harcourt BH, Carvalho M, Azevedo J, Oliveira TQ, et al. Accuracy of real-time PCR, Gram stain and culture for *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* meningitis diagnosis. *BMC Infect Dis*. 2013;13:26.

167. Arosio M, Nozza F, Rizzi M, Ruggeri M, Casella P, Beretta G, et al. Evaluation of the MicroSeq 500 16S rDNA-based gene sequencing for the diagnosis of culture-negative bacterial meningitis. *New Microbiol*. 2008;31(3):343-9.

168. Poppert S, Essig A, Stoehr B, Steingruber A, Wirths B, Juretschko S, et al. Rapid diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR and fluorescence in situ hybridization. *J Clin Microbiol*. 2005;43(7):3390-7.

169. Esparcia O, Montemayor M, Ginovart G, Pomar V, Soriano G, Pericas R, et al. Diagnostic accuracy of a 16S ribosomal DNA gene-based molecular

technique (RT-PCR, microarray, and sequencing) for bacterial meningitis, early-onset neonatal sepsis, and spontaneous bacterial peritonitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;69(2):153-60.

170. Khumalo J, Nicol M, Hardie D, Muloiwa R, Mteshana P, Bamford C. Diagnostic accuracy of two multiplex real-time polymerase chain reaction assays for the diagnosis of meningitis in children in a resource-limited setting. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173948.

171. Liesman RM, Strasburg AP, Heitman AK, Theel ES, Patel R, Binnicker MJ. Evaluation of a Commercial Multiplex Molecular Panel for Diagnosis of Infectious Meningitis and Encephalitis. *J Clin Microbiol*. 2018;56(4).

172. Mahajan P, Ramilo O, Kuppermann N. The future possibilities of diagnostic testing for the evaluation of febrile infants. *JAMA Pediatr*. 2013;167(10):888-98.

173. Mahajan P, Kuppermann N, Mejias A, Suarez N, Chaussabel D, Casper TC, et al. Association of RNA Biosignatures With Bacterial Infections in Febrile Infants Aged 60 Days or Younger. *JAMA*. 2016;316(8):846-57.

174. Harcourt S, Morbey RA, Bates C, Carter H, Ladhani SN, de Lusignan S, et al. Estimating primary care attendance rates for fever in infants after meningococcal B vaccination in England using national syndromic surveillance data. *Vaccine*. 2018;36(4):565-71.

175. Wolff M, Bachur R. Serious bacterial infection in recently immunized young febrile infants. *Acad Emerg Med*. 2009;16(12):1284-9.

176. Prentice S, Kamushaaga Z, Nash SB, Elliott AM, Dockrell HM, Cose S. Post-immunization leucocytosis and its implications for the management of febrile infants. *Vaccine*. 2018;36(20):2870-5.